

Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 2000281654
PUBLICATION DATE : 10-10-00

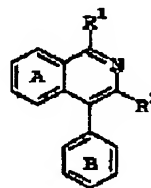
APPLICATION DATE : 26-03-99
APPLICATION NUMBER : 11083022

APPLICANT : TANABE SEIYAKU CO LTD;

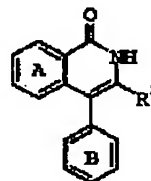
INVENTOR : YOSHIKAWA KOHEI;

INT.CL. : C07D217/26 A61K 31/00 C07D401/04
C07D401/12 C07D401/14 C07D405/12
C07D413/04 // A61K 31/47 A61K
31/495 A61K 31/505

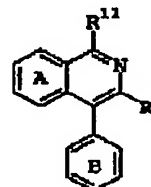
TITLE : ISOQUINOLINE DERIVATIVE



I



II



III

ABSTRACT : PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain an isoquinoline derivative which has an excellent selective phosphodiesterase V-inhibiting action, exhibits an excellent vasodilator action, an excellent pulmonary artery pressure-lowering action and the like on the basis of the action and is useful as a medicine for preventing and treating chronic heart failure, stenocardia, (pulmonary)hypertension and the like.

SOLUTION: A compound of formula I [ring A is a substituted benzene ring; ring B is a (substituted) benzene ring; R1 is a (substituted) lower alkoxy, a (substituted) cyclo lower alkyloxy, a (substituted) alkenyloxy or the like; R2 is COOR3 (R3 is H or an ester residue) or CON(R4)(R5) [N(R4)(R5) is a (substituted)nitrogen-containing heterocyclic group or (substituted) amino]], for example, 7-benzyloxy-1-chloro-3-methoxycarbonyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl) isoquinoline. The compound of formula I is produced, for example, by a method comprising halogenating an isoquinoline derivative (salt) of formula II to obtain a compound of formula III (R11 is a halogen).

COPYRIGHT: (C)2000,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-281654

(P2000-281654A)

(43) 公開日 平成12年10月10日 (2000. 10. 10)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マ-ト* (参考)
C 0 7 D 217/26		C 0 7 D 217/26	4 C 0 3 4
A 6 1 K 31/00	6 0 9	A 6 1 K 31/00	6 0 9 B 4 C 0 6 3
			6 0 9 G 4 C 0 8 6
			6 0 9 J
	6 1 5		6 1 5 G
審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 49 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願平11-83022

(22) 出願日 平成11年3月26日 (1999. 3. 26)

(71) 出願人 000002956

田辺製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号

(72) 発明者 浮田 辰三

兵庫県神戸市東灘区向洋町中6丁目6番
611の202

(72) 発明者 山田 幸一郎

埼玉県南埼玉郡白岡町新白岡3丁目34番地
7

(72) 発明者 大森 謙司

埼玉県浦和市元町1丁目16番6号

(74) 代理人 100076923

弁理士 箕浦 繁夫

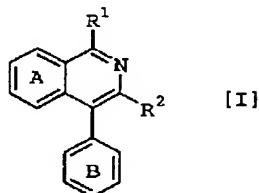
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 イソキノリン誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 優れたPDE V阻害作用に基づく循環器系疾患の予防・治療剤として有用であるイソキノリノン誘導体を提供する。

【解決手段】 一般式〔I〕



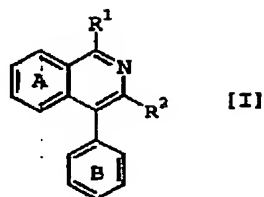
(式中、環Aは、置換されたベンゼン環、環Bは、置換もしくは非置換ベンゼン環、R¹は、置換もしくは非置換の低級アルコキシ基、シクロ低級アルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、低級アルキニルオキシ基、アリールオキシ基、複素環式基置換オキシ基、低級アルキルチオ基、アリールチオ基、低級アルキル基、アミノ基、複素環式基、アリール基、及びシアノ基又はハロゲン原子、R²は、式：-COOR³又は式：-CON(R⁴) (R⁵)で示される基、R³が水素原子またはエステル残

基、-N(R⁴)(R⁵)で示される基が置換もしくは非置換含窒素複素環式基または置換もしくは非置換アミノ基を表わす。)で示されるイソキノリン誘導体またはその薬理的に許容しうる塩。

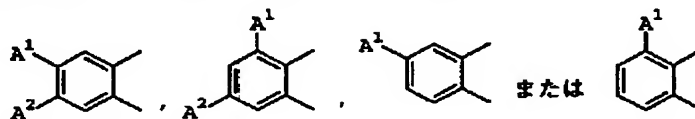
【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式〔I〕

【化1】

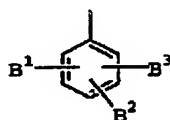


(式中、環Aは、置換されたベンゼン環、環Bは、置換もしくは非置換ベンゼン環、R¹は、置換もしくは非置換低級アルコキシ基、置換もしくは非置換シクロ低級アルキルオキシ基、置換もしくは非置換低級アルケニルオキシ基、置換もしくは非置換低級アルキニルオキシ基、



で示されるベンゼン環であり、環Bが、式：

【化3】



で示されるベンゼン環であり、A¹が保護されていてもよい水酸基、ハロゲン原子、置換もしくは非置換低級アルキル基、置換もしくは非置換低級アルケニル基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基または式： $R^6 - (CO)_n - O -$ で示される基であり、A²が保護されていてもよい水酸基、ハロゲン原子、置換もしくは非置換低級アルキル基、置換もしくは非置換低級アルケニル基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基または式： $R^6 - (CO)_n - O -$ で示される基であるか、またはA¹及びA²が互いに末端で結合して低級アルキレンジオキシ基を形成し、R⁶が置換もしくは非置換低級アルキル基、置換もしくは非置換低級アルケニル基、置換もしくは非置換シクロ低級アルキル基、置換もしくは非置換アリール基、置換もしくは非置換アリールスルホニル基または置換もしくは非置換複素環式基であり、nは0または1であり、B¹、B²及びB³が、同一または異なって、保護されていてもよい水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基またはハロゲン原子であるか、あるいは、いずれか2つが互いに末端で結合して低級アルキレンジオキシ基を形成し、R²が低級アルコキシカルボニル基である請求項1記載の化合物。

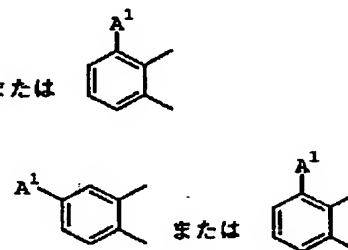
【請求項3】 環Aが、式：

【化4】

置換もしくは非置換アリールオキシ基、置換もしくは非置換複素環式基置換オキシ基、置換もしくは非置換低級アルキルチオ基、置換もしくは非置換アリールチオ基、置換もしくは非置換低級アルキル基、置換もしくは非置換アミノ基、置換もしくは非置換複素環式基、置換もしくは非置換アリール基、シアノ基又はハロゲン原子、R²は、式： $-COOR^3$ 又は式： $-CON(R^4)(R^5)$ で示される基、R³が水素原子またはエステル残基、 $-N(R^4)(R^5)$ で示される基が置換もしくは非置換含窒素複素環式基または置換もしくは非置換アミノ基を表わす。)で示されるイソキノリン誘導体またはその薬理的に許容しうる塩。

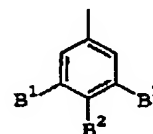
【請求項2】 環Aが、式：

【化2】



で示されるベンゼン環であり、環Bが、式：

【化5】



で示されるベンゼン環である請求項2記載の化合物。

【請求項4】 A¹が、(1)ヒドロキシ低級アルキル基置換ピリジル基、ピリジル基、N-オキソピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、モルホリニル基、ピペリジニル基、低級アルキル基置換ピロリジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、低級アルコキシ基、ジ低級アルキルアミノ基及びフェニル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、(2)ピリジル基置換低級アルケニル基または(3)ピリジル基置換低級アルキル基であり、B¹、B²及びB³が、同一または異なって、低級アルコキシ基であり、R¹が、

(1)水酸基；カルボキシ基；低級アルコキシ基；シクロ低級アルキル基；低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基；ピリミジニル基；ピペラジニル基；ピペリジニル基；モルホリニル基；シアノ基；低級アルコキシ基で1〜2個置換されていてもよいフェニル基；低級アルコキシカルボニル基；カルバモイル基；ジ低級アルキルカルバモイル基；低級アルキルピリジル基置換低級アルキルカルバモイル基；モルホリニルカルボニル基；アミノ基；及びジ低級アルキルアミノ基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、(2)

シクロ低級アルキルオキシ基、(3) 低級アルケニルオキシ基、(4) 低級アルキニルオキシ基、(5) ジ低級アルコキシフェノキシ基、(6) 低級アルコキシカルボニル基で置換されているもよいピペリジニルオキシ基、(7) フェニル基置換低級アルキルチオ基、(8) フェニルチオ基、(9) ピリジン環部分が低級アルキル基で置換されているもよいピリジルカルボニルアミノ基；低級アルキル基部分がピリジル基、低級アルケニルオキシ基もしくはハロゲン原子で置換されているもよい低級アルキルカルボニルアミノ基；低級アルコキシカルボニルアミノ基；フェニル基部分が保護されているもよいアミノ基で置換されているもよいフェニルカルボニルアミノ基；及びアミノ基から選ばれる基で置換されているもよい低級アルキル基、(10) 低級アルコキシ基で1～3個置換されているもよいフェニル基；アミノ基部分が低級アルコキシカルボニル基で置換されているもよいアミノフェニル基；ジフルオロフェニル基；低級アルキル基；ヒドロキシ低級アルキル基；フェニル基部分がハロゲン原子及び低級アルコキシ基で置換されたフェニル基置換低級アルキル基；ピリジル基部分が低級アルキル基で置換されているもよいピリジル基置換低級アルキル基；テトラヒドロフラン基置換低級アルキル基；低級アルコキシ基置換低級アルキル基；モルホリニル基置換低級アルキル基；ピリミジニルアミノ基置換低級アルキル基；ジ低級アルキルカルバモイル基置換低級アルキル基；低級アルコキシカルボニルアミノ基；低級アルコキシカルボニル基；ピリジルカルボニル基；モルホリニル基；及び低級アルキルピペラジニル基から選ばれる基で1～2個置換されているもよいアミノ基、(11) ピリジル基、(12) N-オキソピリジル基、(13) ピリミジニル基、(14) 水酸基で置換されているもよい低級アルキル基；テトラヒドロピリミジニル基；及びピリミジニル基から選ばれる基で置換されているもよいピペラジニル基、(15) 低級アルコキシ基置換低級アルキル基もしくはヒドロキシ低級アルキル基で置換されているもよいモルホリニル基、(16) イミダゾリル基、(17) テトラゾリル基、(18) 水酸基、ヒドロキシ低級アルキル基及び低級アルコキシカルボニル基から選ばれる基で置換されているもよいピペリジニル基、(19) 水酸基置換オキサゼピニル基、(20) 水酸基もしくは低級アルキルアミノ基で置換されているもよいピロリジニル基、(21) ピリドニル基、(22) トリ低級アルコキシ基置換フェニル基、(23) シアノ基または(24) ハロゲン原子である請求項3記載の化合物。

【請求項5】 A¹が、ピリジル基、N-オキソピリジル基、ピリミジニル基及びフェニル基から選ばれる基で置換された低級アルコキシ基であり、R¹が、(1) 低級アルキルピリジル基又はカルバモイル基で置換された低級アルコキシ基、(2) 低級アルキルピリジルカルボニルアミノ基置換低級アルキル基、(3) フェニル基部

分がハロゲン原子及び低級アルコキシ基で置換されたフェニル基置換低級アルキル基；及びジ低級アルキルアミノ基置換低級アルキル基から選ばれる基で置換されたアミノ基、(4) ピリジル基、(5) N-オキソピリジル基、(6) ピリミジニル基、(7) テトラヒドロピリミジニル基置換ピペラジニル基、(8) フェニル基置換低級アルキルチオ基または(9) トリ低級アルコキシフェニル基である請求項4記載の化合物。

【請求項6】 A¹が、ピリジル基またはフェニル基で置換された低級アルコキシ基であり、R¹が、(1) フェニル基部分がハロゲン原子及び低級アルコキシ基で置換されたフェニル基置換低級アルキル基；及びジ低級アルキルアミノ基置換低級アルキル基から選ばれる基で置換されたアミノ基、(2) ピリジル基、(3) N-オキソピリジル基または(4) ピリミジニル基である請求項5記載の化合物。

【請求項7】 環Aが、同一または異なる1～4個の置換基を有しているベンゼン環であり、環Bが、同一または異なる1～4個の置換基を有しているもよいベンゼン環であり、当該環A及び環B上の置換基が、(1) ホルミル基で保護されているもよい水酸基、(2) 低級アルキレンジオキシ基、(3) ハロゲン原子、(4) ピペリジニル基；ピリジル基；イミダゾリル基；低級アルキル基置換ピペリジニル基；フリル基；モルホリニル基；テトラヒドロフリル基；低級アルキル基及びオキソ基で置換されたジヒドロピリジル基；ピペラジニル基；低級アルコキシカルボニル基置換ピペラジニル基；シクロ低級アルキル基；フェニル基；低級アルキレンジオキシフェニル基；低級アルコキシカルボニル基；水酸基；水酸基置換低級アルコキシ基；カルボキシ基；低級アルコキシ基；保護されているもよいアミノ基；カルバモイル基；ジ低級アルキルアミノ基；ピリジルカルボニルオキシ基；ピリジン環部分が低級アルキル基で置換されているもよいピリジルカルボニルアミノ基；低級アルキル基部分がピリジル基、低級アルケニルオキシ基もしくはハロゲン原子で置換されているもよい低級アルキルカルボニルアミノ基；低級アルコキシカルボニルアミノ基；フェニル基部分が保護されているもよいアミノ基で置換されているもよいフェニルカルボニルアミノ基から選ばれる同一または異なる1～2個の基で置換されているもよい低級アルキル基、(5) ピペリジニル基；ピリジル基；イミダゾリル基；低級アルキル基置換ピペリジニル基；フリル基；モルホリニル基；テトラヒドロフリル基；低級アルキル基及びオキソ基で置換されたジヒドロピリジル基；ピペラジニル基；低級アルコキシカルボニル基置換ピペラジニル基；シクロ低級アルキル基；フェニル基；低級アルキレンジオキシフェニル基；低級アルコキシカルボニル基；水酸基；水酸基置換低級アルコキシ基；カルボキシ基；低級アルコキシ基；保護されているもよいアミノ基；カルバモイル基；ジ低級アルキル

アミノ基；ピリジルカルボニルオキシ基；ピリジン環部分が低級アルキル基で置換されていてもよいピリジルカルボニルアミノ基；低級アルキル基部分がピリジル基、低級アルケニルオキシ基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキルカルボニルアミノ基；低級アルコキシカルボニルアミノ基；フェニル基部分が保護されていてもよいアミノ基で置換されていてもよいフェニルカルボニルアミノ基から選ばれる同一または異なる1～2個の基で置換されていてもよい低級アルケニル基、(6) 低級アルキルカルバモイルオキシ基、(7) ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基又は(8) 式： $R^6 - (CO)_n - O -$ で示される基 (R^6 が (i) ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルキル基、オキソ基及び低級アルコキシカルボニル基から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されていてもよい複素環式基であって、当該複素環部分が、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ピロリジニル基、イソキノリル基、キノリル基、テトラゾリル基、チエニル基、フリル基、モルホリニル基、ピロリル基、ベンズイミダゾリル基、イミダゾリル基、キナゾリル基及びフタラジニル基から選ばれる基である複素環式基；ベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル基及び低級アルカノイル基から選ばれる基で保護されていてもよいアミノ基、低級アルキレンジオキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、ニトロ基、フェニル基、ハロゲン原子、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルピペラジノカルボニル基、ヒドロキシ低級アルキル基及び低級アルキル基から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されていてもよい、フェニル基又はナフチル基；シアノ基；カルボキシル基；低級アルキルアミノ基；ジ低級アルキルアミノ基；低級アルコキシ基置換低級アルコキシ基；低級アルコキシ基；水酸基；カルバモイル基；低級アルコキシカルボニル基；シクロ低級アルキル基；及びベンゾイル基から選ばれる同一または異なる1～2個の基で置換されていてもよい低級アルキル基、(ii) 低級アルキル基、シアノ基、カルボキシル基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基置換低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基及びニトロ基から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されていてもよい複素環式基であって、当該複素環部分が、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ピロリジニル基、イソキノリル基、キノリル基、テトラゾリル基、チエニル基、フリル基、モルホリニル基、ピロリル基、ベンズイミダゾリル

基、イミダゾリル基、キナゾリル基及びフタラジニル基から選ばれる基である複素環式基、nが0または1)、 R^1 が、(1) ピペリジニル基；低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基；イミダゾリル基；ピリミジニル基；低級アルキル基置換ピペリジニル基；フリル基；モルホリニル基；テトラヒドロフリル基；低級アルキル基及びオキソ基で置換されたジヒドロピリジル基；ピペラジニル基；低級アルコキシカルボニル基置換ピペラジニル基；シクロ低級アルキル基；フェニル基；低級アルキレンジオキシフェニル基；低級アルキル基で1～2個置換されたフェニル基；低級アルコキシカルボニル基；水酸基；水酸基置換低級アルコキシ基；カルボキシル基；低級アルコキシ基；保護されていてもよいアミノ基；ピリジルカルボニルオキシ基；シアノ基；カルバモイル基；ジ低級アルキルカルバモイル基；低級アルキル基置換ピリジル低級アルキルカルバモイル基；モルホリニルカルボニル基；アミノ基；ジ低級アルキルアミノ基；及びカルボキシルアミノ基から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、(2) 低級アルコキシカルボニル基、水酸基、カルボキシル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基及び保護されていてもよいアミノ基から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されていてもよいシクロ低級アルキルオキシ基、

(3) ピペリジニル基；ピリジル基；イミダゾリル基；低級アルキル基置換ピペリジニル基；フリル基；モルホリニル基；テトラヒドロフリル基；低級アルキル基及びオキソ基で置換されたジヒドロピリジル基；ピペラジニル基；低級アルコキシカルボニル基置換ピペラジニル基；シクロ低級アルキル基；フェニル基；低級アルキレンジオキシフェニル基；低級アルコキシカルボニル基；水酸基；水酸基置換低級アルコキシ基；カルボキシル基；低級アルコキシ基；保護されていてもよいアミノ基；カルバモイル基；ジ低級アルキルアミノ基；ピリジルカルボニルオキシ基；ピリジン環部分が低級アルキル基で置換されていてもよいピリジルカルボニルアミノ基；低級アルキル基部分がピリジル基、低級アルケニルオキシ基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキルカルボニルアミノ基；低級アルコキシカルボニルアミノ基；及びフェニル基部分が保護されていてもよいアミノ基で置換されていてもよいフェニルカルボニルアミノ基から選ばれる同一または異なる1～2個の基で置換されていてもよい低級アルケニルオキシ基、

(4) ピペリジニル基；ピリジル基；イミダゾリル基；低級アルキル基置換ピペリジニル基；フリル基；モルホリニル基；テトラヒドロフリル基；低級アルキル基及びオキソ基で置換されたジヒドロピリジル基；ピペラジニル基；低級アルコキシカルボニル基置換ピペラジニル基；シクロ低級アルキル基；フェニル基；低級アルキレンジオキシフェニル基；低級アルコキシカルボニル基；

水酸基；水酸基置換低級アルコキシ基；カルボキシル基；低級アルコキシ基；保護されていてもよいアミノ基；カルバモイル基；ジ低級アルキルアミノ基；ピリジルカルボニルオキシ基；ピリジン環部分が低級アルキル基で置換されていてもよいピリジルカルボニルアミノ基；低級アルキル基部分がピリジル基、低級アルケニルオキシ基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキルカルボニルアミノ基；低級アルコキシカルボニルアミノ基；及びフェニル基部分が保護されていてもよいアミノ基で置換されていてもよいフェニルカルボニルアミノ基から選ばれる同一または異なる1～2個の基で置換されていてもよい低級アルキルオキシ基、

(5) ハロゲン原子、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、モルホリノ基、低級アルキル基置換ピリミジニル基、低級アルキル基置換ピラゾリル基、ヒドロキシ低級アルキル基、保護されていてもよいアミノ基、低級アルカノイル基置換アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、保護されていてもよい水酸基、カルボキシル基置換低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基置換低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基置換低級アルコキシ基、カルバモイル基、カルボキシル基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、トリハロゲノ低級アルキル基、モルホリノカルボニル基、カルボキシル基置換低級アルコキシ基、ジ（低級アルキルスルホニル）アミノ基、モルホリノ低級アルキルカルバモイル基置換低級アルコキシ基、スルファモイル基、保護されていてもよいアミノ基で置換された低級アルキル基、低級アルキル基及びアミノ基の保護基で置換されたアミノ基、低級アルキレンジオキシ基、保護されていてもよいアミノ基で置換されたカルバモイル基、低級アルキルスルフィニル基及び低級アルキルスルホニル基から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されていてもよいナフチルオキシ基またはフェニルオキシ基、(6) 水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基、フェニル基置換低級アルキル基、低級アルコキシ基置換低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、テトラヒドロピリミジニル基、ピリミジニル基、オキソ基、低級アルコキシ基、保護されていてもよいアミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、フェニル低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシル基及びカルバモイル基から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されていてもよい複素環式基置換オキシ基、(7) ピペリジニル基；低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基；イミダゾリル基；ピリミジニル基；低級アルキル基置換ピペリジニル基；フリル基；モルホリニル基；テトラヒドロフリル基；低級アルキル基及びオキソ基で置換されたジヒドロピリジル基；ピペラジニル基；低級アルコキシカルボニル基置換ピペラジニル基；シクロ低級アルキル基；フェニル基；低級アルキレンジオキシフェニル基；低級アルコキシカルボニル基；水酸基；水酸基置換低級アルコキシ基；カルボキシル基；低級アルコキシ基；保護されていてもよいアミノ基；カルバモイル基；ジ低級アルキルアミノ基；ピリジルカルボニルオキシ基；ピリジン環部分が低級アルキル基で置換されていてもよいピリジルカルボニルアミノ基；低級アルキル基部分がピリジル基、低級アルケニルオキシ基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキルカルボニルアミノ基；低級アルコキシカルボニルアミノ基；及びフェニル基部分が保護されていてもよいアミノ基で置換されていてもよいフェニルカルボニルアミノ基から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されていてもよい低級アルキル基、(10) ア

ニル基；低級アルキル基で1～2個置換されたフェニル基；低級アルコキシカルボニル基；水酸基；水酸基置換低級アルコキシ基；カルボキシル基；低級アルコキシ基；保護されていてもよいアミノ基；ピリジルカルボニルオキシ基；シアノ基；カルバモイル基；ジ低級アルキルカルバモイル基；低級アルキル基置換ピリジル低級アルキルカルバモイル基；モルホリニルカルボニル基；アミノ基；ジ低級アルキルアミノ基；及びカルボキシルアミノ基から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されていてもよいアルキルチオ基、(8) ハロゲン原子、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、モルホリノ基、低級アルキル基置換ピリミジニル基、低級アルキル基置換ピラゾリル基、ヒドロキシ低級アルキル基、保護されていてもよいアミノ基、低級アルカノイル基置換アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、保護されていてもよい水酸基、カルボキシル基置換低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基置換低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基置換低級アルコキシ基、カルバモイル基、カルボキシル基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、トリハロゲノ低級アルキル基、モルホリノカルボニル基、カルボキシル基置換低級アルコキシ基、ジ（低級アルキルスルホニル）アミノ基、モルホリノ低級アルキルカルバモイル基置換低級アルコキシ基、スルファモイル基、保護されていてもよいアミノ基で置換された低級アルキル基、低級アルキル基及びアミノ基の保護基で置換されたアミノ基、低級アルキレンジオキシ基、保護されていてもよいアミノ基で置換されたカルバモイル基、低級アルキルスルフィニル基及び低級アルキルスルホニル基から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されていてもよいナフチルチオ基またはフェニルチオ基、

(9) ピペリジニル基；ピリジル基；イミダゾリル基；低級アルキル基置換ピペリジニル基；フリル基；モルホリニル基；テトラヒドロフリル基；低級アルキル基及びオキソ基で置換されたジヒドロピリジル基；ピペラジニル基；低級アルコキシカルボニル基置換ピペラジニル基；シクロ低級アルキル基；フェニル基；低級アルキレンジオキシフェニル基；低級アルコキシカルボニル基；水酸基；水酸基置換低級アルコキシ基；カルボキシル基；低級アルコキシ基；保護されていてもよいアミノ基；カルバモイル基；ジ低級アルキルアミノ基；ピリジルカルボニルオキシ基；ピリジン環部分が低級アルキル基で置換されていてもよいピリジルカルボニルアミノ基；低級アルキル基部分がピリジル基、低級アルケニルオキシ基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキルカルボニルアミノ基；低級アルコキシカルボニルアミノ基；及びフェニル基部分が保護されていてもよいアミノ基で置換されていてもよいフェニルカルボニルアミノ基から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されていてもよい低級アルキル基、(10) ア

ミノ基の保護基；ピリジル基；低級アルカノイル基；低級アルキル基；ヒドロキシ低級アルキル基；フェニル基；低級アルカノイルオキシ基置換低級アルキル基；トリハロゲノ低級アルカノイル基；低級アルコキシ基で1～3個置換されているもよいフェニル基；フェニル基部分がハロゲン原子及び低級アルコキシ基で置換されたフェニル基置換低級アルキル基；ジ低級アルキルアミノ基置換低級アルキル基；ピリジル基置換低級アルキル基；テトラヒドロフラン基置換低級アルキル基；低級アルコキシ基置換低級アルキル基；モルホリニル基置換低級アルキル基；ピリミジニルアミノ基置換低級アルキル基；ジ低級アルキルカルバモイル基置換低級アルキル基；ジ低級アルキルアミノ基置換低級アルキル基；シクロ低級アルキル基；低級アルコキシフェニル基；低級アルコキシカルボニルアミノ基；モルホリニル基；及び低級アルキルピペラジニル基から選ばれる同一または異なる1～2個の基で置換されているもよいアミノ基、(11) 水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基、フェニル基置換低級アルキル基、低級アルコキシ基置換低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、テトラヒドロピリミジニル基、ピリミジニル基、オキソ基、低級アルコキシ基、保護されているもよいアミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、フェニル低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシル基及びカルバモイル基から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されているもよい複素環式基であり、当該複素環部分が、ピラニル基、インダゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサゾリル基、オキサゾリニル基、オキサゼピニル基、ピラゾリル基、フトラジニル基、キナゾリニル基、チエノピリミジニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、トリアジニル基、テトラゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、インドリル基、ベンゾチエニル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基またはベンゾイミダゾリル基、ピペラジニル基、ピロリジニル基、ペペリジニル基、ピラゾリジニル基、キヌクリジニル基、チオモルホリニル基、モルホリニル基、ヘキサヒドロピリミジニル基、テトラヒドロフラン基、テトラヒドロピラジニル基及びジオキサニル基から選ばれる複素環式基、(12) ハロゲン原子、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、モルホリノ基、低級アルキル基置換ピリミジニル基、低級アルキル基置換ピラゾリル基、ヒドロキシ低級アルキル基、保護されているもよいアミノ基、低級アルカノイル基置換アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、保護されているもよい水酸基、カルボキシル基置換低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基置換低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基置換低級アルコキシ基、カルバモイル基、カ

ルボキシル基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、トリハロゲノ低級アルキル基、モルホリノカルボニル基、カルボキシル基置換低級アルコキシ基、ジ(低級アルキルスルホニル)アミノ基、モルホリノ低級アルキルカルバモイル基置換低級アルコキシ基、スルファモイル基、保護されているもよいアミノ基で置換された低級アルキル基、低級アルキル基及びアミノ基の保護基で置換されたアミノ基、低級アルキレンジオキシ基、保護されているもよいアミノ基で置換されたカルバモイル基、低級アルキルスルフィニル基及び低級アルキルスルホニル基から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されているもよい、フェニル基またはナフチル基、(13) シアノ基又は(14) ハロゲン原子、 R^2 が式： $-COOR^3$ 又は式： $-CON(R^4)$ (R^5) で示される基、 R^3 が水素原子、低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基またはフェニル低級アルキル基、 $-N(R^4)$ (R^5) で示される基がヒドロキシ低級アルキル基置換ピペラジニル基；モルホリノ基；ピロリジニル基；低級アルキル基部分がイミダゾリル基、シクロ低級アルキル基、低級アルキルピリジル基及び水酸基から選ばれる基で置換されているもよい低級アルキルアミノ基；低級アルキル基部分が水酸基で置換されているもよいジ低級アルキルアミノ基；またはアミノ基である請求項1記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は医薬として有用なcGMP特異的ホスホジエステラーゼ(PDE)阻害作用[PDE V阻害作用]を有する新規イソキノリン誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】一般に、細胞内セカンドメッセンジャーであるcGMPは、生体内の組織に広く分布するホスホジエステラーゼ(PDE)により分解され不活性化されるが、該PDE活性を阻害すると、細胞内のcGMPの濃度が上昇し、その結果、種々の薬理作用、例えば、血管平滑筋弛緩作用、気管支平滑筋弛緩作用等が発現することが知られている。また、このようなcGMP特異的PDE阻害薬(即ち、PDE V阻害薬)は、血小板凝集抑制作用、血管拡張作用等を示す[C. D. Nicholsonら、トレンズ・イン・ファーマコロジカル・サイエンス、第12巻、第19頁(1991年)(Trends in Pharmacological Sciences)]ことが知られている。

【0003】したがって、PDE V阻害薬は、気管支喘息、血栓症、うつ病、脳血管閉塞後の中枢機能低下症、脳血管痴呆症及び心不全などの治療薬として有用であると考えられている。

【0004】また、近年上記のようなPDE V阻害作用を有する縮合ピリダジン系化合物等が、高血圧症、狭

心症、心筋梗塞、慢性及び急性心不全、肺高血圧症等の予防・治療に有用であること（特開平8-225541号等）及びPDE V阻害作用を有するイソキノリン誘導体が、慢性心不全、狭心症、肺高血圧症、陰茎勃起不全等の予防・治療に有用であること（WO98/38168）が知られている。

【0005】更に、PDE V阻害作用を有する1-[4-エトキシ-3-(6,7-ジヒドロ-1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニルスルホニル]-4-メチルピペラジン〔一般名；シルデナフィル（SILDENAFIL）〕が陰茎勃起不全等の疾患の治療に有用であることも報告されている〔Boolell Mら、ザ・ジャーナル・オブ・ウロロジー サプリメント、第155巻、第5号、第495A頁739（1996年）（The Journal of Urology, Supplement）, Terrett N Kら、バイオオルガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ、第6巻、第15号、第1819頁（1996年）（Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters）及びBallard S Aら、ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー プロシーディング・サプリメント、第118巻、153P（1996年）（British Journal of Pharmacology, Proceeding Supplement）〕。しかしながら、シルデナフィルには、頭痛、顔面紅潮、消化管障害、鼻炎、色覚異常〔Irwin Gら、ザ・ニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディシン、第338巻、第20号、第1397-1404頁（1998年）（The New England Journal of Medicine）, A Moralesら、インターナショナル・ジャーナル・オブ・インポテンス・リサーチ、第10巻、第2号、第69-73頁（1998年）（International Journal of Impotence Research）及びGoldenberg M M, クリニカル・セラピューティクス、第20巻、第6号、第1033-1048頁（1998年）（Clinical Therapeutics）〕及び勃起持続症〔<http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/ANS00926.html>〕等の副作用があることも報告されている。また、イヌの実験において、シルデナフィルは網膜組織の光応答の影響に関してPDE VI阻害作用と相関していることが報告〔A Moralesら、インターナショナル・ジャーナル・オブ・インポテンス・リサーチ、第10巻、第2号、第69-73頁（1998年）（International Journal of Impotence Research）〕されており、一方、網膜の

PDE VIが視覚機能において重要な役割を奏していることも報告〔A Moralesら、インターナショナル・ジャーナル・オブ・インポテンス・リサーチ、第10巻、第2号、第69-73頁（1998年）（International Journal of Impotence Research）及びM Estradeら、ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー、第352巻、第157-163頁（1998年）（European Journal of Pharmacology）〕されている。

【0006】

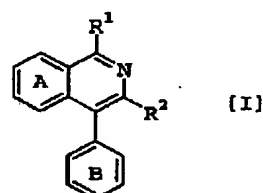
【発明が解決しようとする課題】本発明は、優れたホスホジエステラーゼV（PDE V）阻害作用を有する新規イソキノリン誘導体を提供するものである。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明は、一般式〔I〕

【0008】

【化6】



【0009】（式中、環Aは、置換されたベンゼン環、環Bは、置換もしくは非置換ベンゼン環、R¹は、置換もしくは非置換低級アルコキシ基、置換もしくは非置換シクロ低級アルキルオキシ基、置換もしくは非置換低級アルケニルオキシ基、置換もしくは非置換低級アルキニルオキシ基、置換もしくは非置換アリールオキシ基、置換もしくは非置換複素環式基置換オキシ基、置換もしくは非置換低級アルキルチオ基、置換もしくは非置換アリールチオ基、置換もしくは非置換低級アルキル基、置換もしくは非置換アミノ基、置換もしくは非置換複素環式基、置換もしくは非置換アリール基、シアノ基又はハロゲン原子、R²は、式：-COOR³又は式：-CON（R⁴）（R⁵）で示される基、R³が水素原子またはエステル残基、-N（R⁴）（R⁵）で示される基が置換もしくは非置換含窒素複素環式基または置換もしくは非置換アミノ基を表わす。）で示されるイソキノリン誘導体またはその薬理的に許容しうる塩に関する。

【0010】

【発明の実施の形態】本発明の目的化合物〔I〕におけるR²が式：-COOR³で示される基の場合、R³としては水素原子またはベンジル基、ニトロベンジル基、保護されていてもよいアミノベンジル基、低級アルコキシベンジル基等のアリール低級アルキル基、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基等の低級アルキル基、シクロペンチル基等のシクロ低級アルキル基、あるいはトリメチルシリルメチル基、tert-ブチルジメチルシ

リルメチル基等のトリ低級アルキルシリル低級アルキル基の如きエステル残基が挙げられる。このうち、 R^3 が低級アルキル基、即ち、 R^2 が低級アルコキシカルボニル基であるものが好ましい。また、 R^2 が式： $-CON(R^4)(R^5)$ で示される基である場合、 $-N(R^4)(R^5)$ で示される基としては、例えば、ヒドロキシ低級アルキル基置換ピペラジノ基、モルホリノ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基の如き置換もしくは非置換含窒素5～6員脂肪族複素環式基、または低級アルキル基部分がイミダゾリル基、シクロ低級アルキル基、低級アルキルピリジル基及び水酸基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキルアミノ基、低級アルキル基部分が水酸基で置換されていてもよいジ低級アルキルアミノ基、アミノ基の如き置換もしくは非置換アミノ基が挙げられる。

【0011】本発明の化合物〔I〕の環Aとしては、同一または異なる1～4個の置換基を有しているベンゼン環が挙げられ、当該置換基としては、保護されていてもよい水酸基、低級アルキレンジオキシ基、ハロゲン原子、置換もしくは非置換低級アルキル基、置換もしくは非置換低級アルケニル基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基または式： $R^6-(CO)_n-O-$ で示される基（ R^6 は置換もしくは非置換低級アルキル基、置換もしくは非置換低級アルケニル基、置換もしくは非置換シクロ低級アルキル基、置換もしくは非置換アリール基、置換もしくは非置換アリールスルホニル基または置換もしくは非置換複素環式基であり、 n は0または1）が挙げられる。

【0012】本発明の化合物〔I〕の環Bとしては、同一または異なる1～4個の置換基を有していてもよいベンゼン環が挙げられ、当該置換基としては、保護されていてもよい水酸基、低級アルキレンジオキシ基、ハロゲン原子、置換もしくは非置換低級アルキル基、置換もしくは非置換低級アルケニル基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基または式： $R^6-(CO)_n-O-$ で示される基（ R^6 は置換もしくは非置換低級アルキル基、置換もしくは非置換低級アルケニル基、置換もしくは非置換シクロ低級アルキル基、置換もしくは非置換アリール基、置換もしくは非置換アリールスルホニル基または置換もしくは非置換複素環式基であり、 n は0または1）が挙げられる。環Bのより好ましい例としては、同一または異なる1～4個の置換基を有していてもよいベンゼン環が挙げられ、当該置換基としては、保護されていてもよい水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、ハロゲン原子または低級アルキレンジオキシ基が挙げられる。

【0013】本発明の目的化合物〔I〕の環A及び／又は環Bが置換低級アルキル基を有する場合、低級アルキル基上の置換基としては、例えば、ピペリジニル基；ピリジル基；イミダゾリル基；低級アルキル基置換ピペリ

ジニル基；フリル基；モルホリニル基；テトラヒドロフリル基；低級アルキル基及びオキソ基で置換されたジヒドロピリジル基；ピペラジニル基；低級アルコキシカルボニル基置換ピペラジニル基；シクロ低級アルキル基；フェニル基；低級アルキレンジオキシフェニル基；低級アルコキシカルボニル基；水酸基；水酸基置換低級アルコキシ基；カルボキシル基；低級アルコキシ基；保護されていてもよいアミノ基；カルバモイル基；ジ低級アルキルアミノ基；ピリジルカルボニルオキシ基；ピリジン環部分が低級アルキル基で置換されていてもよいピリジルカルボニルアミノ基；低級アルキル基部分がピリジル基、低級アルケニルオキシ基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキルカルボニルアミノ基；低級アルコキシカルボニルアミノ基；フェニル基部分が保護されていてもよいアミノ基で置換されていてもよいフェニルカルボニルアミノ基等が挙げられる。これら置換基は低級アルキル基上に、同一または異なって1～2個置換していてもよい。

【0014】本発明の目的化合物〔I〕の環A及び／又は環Bが置換低級アルケニル基を有する場合、低級アルケニル基上の置換基としては、例えば、ピペリジニル基；ピリジル基；イミダゾリル基；低級アルキル基置換ピペリジニル基；フリル基；モルホリニル基；テトラヒドロフリル基；低級アルキル基及びオキソ基で置換されたジヒドロピリジル基；ピペラジニル基；低級アルコキシカルボニル基置換ピペラジニル基；シクロ低級アルキル基；フェニル基；低級アルキレンジオキシフェニル基；低級アルコキシカルボニル基；水酸基；水酸基置換低級アルコキシ基；カルボキシル基；低級アルコキシ基；保護されていてもよいアミノ基；カルバモイル基；ジ低級アルキルアミノ基；ピリジルカルボニルオキシ基；ピリジン環部分が低級アルキル基で置換されていてもよいピリジルカルボニルアミノ基；低級アルキル基部分がピリジル基、低級アルケニルオキシ基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキルカルボニルアミノ基；低級アルコキシカルボニルアミノ基；フェニル基部分が保護されていてもよいアミノ基で置換されていてもよいフェニルカルボニルアミノ基等が挙げられる。これら置換基は低級アルケニル基上に、同一または異なって1～2個置換していてもよい。

【0015】環A及び／または環Bが、式： $R^6-(CO)_n-O-$ で示される置換基を有する場合、かかる基 R^6 の具体例としては、(1)ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルキル基、オキソ基及び低級アルコキシカルボニル基から選ばれる同一または異なる1～4個の基で置換されていてもよい5～10員単環もしくは二環式複素環式基；低級アルキレンジオキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基、スルファモイル基、カルバモイル基、ニトロ基、保護されていてもよいアミノ基、フェニル基、ハロゲン原子、

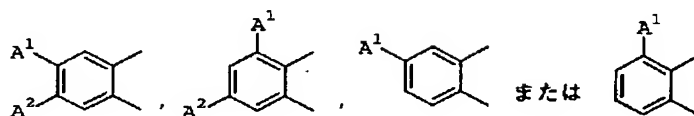
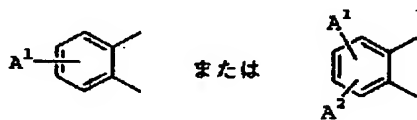
低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルピペラジノカルボニル基、ヒドロキシ低級アルキル基及び低級アルキル基から選ばれる同一または異なる1~4個の基で置換されていてもよい6~10員単環式もしくは二環式アリール基；シアノ基；カルボキシル基；低級アルキルアミノ基；ジ低級アルキルアミノ基；低級アルコキシ基置換低級アルコキシ基；低級アルコキシ基；水酸基；カルバモイル基；低級アルコキシカルボニル基；シクロ低級アルキル基；及びベンゾイル基から選ばれる同一または異なる1~2個の基で置換されていてもよい低級アルキル基、または(2)低級アルキル基、シアノ基、カルボキシル基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基置換低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基及びニトロ基から選ばれる同一または異なる1~4個の基で置換されていてもよい5~10員単環もしくは二環式複素環式基が挙げられる。

【0016】また当該6~10員単環式もしくは二環式アリール基としては、例えば、フェニル基、ナフチル基等が挙げられ、5~10員単環もしくは二環式複素環式基としては、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ピロリジニル基、イソキノリル基、キノリル基、テトラゾリル基、チエニル基、フリル基、モルホリニル基、ピロリル基、ベンズイミダゾリル基、イミダゾリル基、キナゾリル基、フトラジニル基等が挙げられる。

【0017】本発明の化合物における環A及び環Bの好ましい例としては、例えば、環Aが式：

【0018】

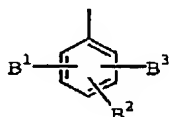
【化7】



【0024】で示されるベンゼン環、環Bが、式：

【0025】

【化10】



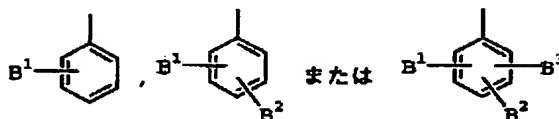
【0026】で示されるベンゼン環であるものが挙げられる。

【0027】また、環A及び環Bのうち、更に好ましい例としては、例えば、環Aが式：

【0019】で示されるベンゼン環であり、環Bが、式：

【0020】

【化8】



【0021】で示されるベンゼン環であり、A¹が保護されていてもよい水酸基、ハロゲン原子、置換もしくは非置換低級アルキル基、置換もしくは非置換低級アルケニル基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基及び式： $R^6-(CO)_n-O-$ で示される基から選ばれる基、A²が保護されていてもよい水酸基、ハロゲン原子、置換もしくは非置換低級アルキル基、置換もしくは非置換低級アルケニル基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基及び式： $R^6-(CO)_n-O-$ で示される基から選ばれる基であるか、またはA¹及びA²が互いに末端で結合して低級アルキレンジオキシ基を形成し、B¹、B²及びB³が、同一または異なって、保護されていてもよい水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基またはハロゲン原子であるか、あるいは、いずれか2つが互いに末端で結合して低級アルキレンジオキシ基を形成するものが挙げられる。

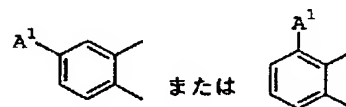
【0022】上記の環A及び環Bのうち、より好ましい例としては、例えば、環Aが式：

【0023】

【化9】

【0028】

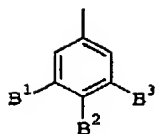
【化11】



【0029】で示されるベンゼン環、環Bが、式：

【0030】

【化12】

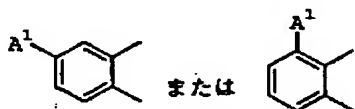


【0031】で示されるベンゼン環であるものが挙げられる。

【0032】一方、環A及び環Bのうち、他に好ましい例としては、例えば、環Aが式：

【0033】

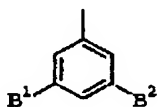
【化13】



【0034】で示されるベンゼン環、環Bが、式：

【0035】

【化14】



【0036】で示されるベンゼン環であるものが挙げられる。

【0037】上記の環A上の置換基（A¹及びA²）の具体例としては、保護されていてもよい水酸基；低級アルキレンジオキシフェニル基、ベンズイミダゾリル基、低級アルキル基置換イミダゾリル基、シアノ基、カルボキシ基、ピリジル基、N-オキソピリジル基、ヒドロキシ低級アルキル基置換ピリジル基、低級アルキル基置換ピロリジニル基、ピロリジニル基、イソキノリル基、低級アルキル基置換ピリミジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、キナゾリル基、フタラジニル基、低級アルコキシカルボニル基置換ピペリジニル基、ピペリジニル基、キノリル基、ピペラジニル基、テトラゾリル基、モルホリニル基、チエニル基、フリル基、低級アルキル基及び低級アルコキシカルボニル基で置換されたピロリル基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基置換低級アルコキシ基、低級アルコキシ基、水酸基、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、シクロ低級アルキル基、フェニル基、ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたフェニル基、カルボキシ基置換フェニル基、低級アルコキシカルボニル基置換フェニル基、ベンゾイル基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルコキシ基置換フェニル基、ニトロ基置換フェニル基、ナフチル基、モノもしくはジハロゲンフェニル基、カルバモイル基置換フェニル基、スルファモイル基置換フェニル基、保護されていてもよいアミノ基でモノもしくはジ置換されたフェニル基、ビフェニル基、ハロゲン原子及びニトロ基でジ置換されたフェニル基、ジ低

級アルキルアミノ基置換フェニル基及び低級アルキル基置換フェニル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基；低級アルキレンジオキシ基；ハロゲン原子；ピリジル基で置換された低級アルキル基；ピリジル基で置換された低級アルケニル基；シクロ低級アルキルオキシ基；ピリジリオキシ基；低級アルケニルオキシ基；モルホリノカルボニルオキシ基；低級アルキル基置換ピペラジニルカルボニルオキシ基；低級アルキル基及びニトロ基で置換されたピロリルカルボニルオキシ基；ピロリルカルボニルオキシ基；低級アルキルカルバモイルオキシ基；ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基；低級アルキル基置換フェニルスルホニルオキシ基；またはベンゾイルオキシ基等が挙げられる。

【0038】本発明化合物〔I〕のR¹が置換もしくは非置換アリール基、置換もしくは非置換アリールオキシ基または置換もしくは非置換アリールチオ基である場合、当該アリール基としては、一部が飽和していてもよい単環、二環もしくは三環式の6～14員アリール基が挙げられる。単環式アリール基としてはフェニル基、シクロヘキサジエニル基、シクロヘクセニル基等が挙げられる。二環式アリール基としてはナフチル基、インデニル基、インダニル基、アズレニル基等が挙げられる。また、三環式アリール基としてはフルオレニル基、フェナントレニル基、アントラセニル基等が挙げられる。

【0039】本発明の目的化合物〔I〕におけるR¹が置換もしくは非置換複素環式基または置換もしくは非置換複素環式基オキシ基である場合、当該複素環式基としては、一部が飽和していてもよい単環式または二環式の5～12員の複素環式基が挙げられ、具体的には、単環式または二環式の5～12員芳香族複素環式基あるいは単環もしくは二環式の5～12員脂肪族複素環式基が挙げられる。

【0040】単環式または二環式の5～12員芳香族複素環式基としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～4個の異項原子を含む単環もしくは二環式の5～10員芳香族複素環式基であるものが好ましく、例えば、ピラニル基、インダゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサゾリル基、オキサゾリニル基、オキサゼピニル基、ピラゾリル基、フタラジニル基、キナゾリニル基、チエノピリミジニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、トリアジニル基、テトラゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、インドリル基、ベンゾチエニル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基またはベンズイミダゾリル基等が挙げられる。

【0041】単環もしくは二環式の5～12員の脂肪族複素環式基としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～4個の異項原子を含む単環式5～10

員脂肪族複素環式基であるものが好ましく、例えばピペラジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピラゾリジニル基、キヌクリジニル基、チオモルホリニル基、モルホリニル基、ヘキサヒドロピリミジニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラジニル基またはジオキサニル基等が挙げられる。

【0042】これら複素環式基のうち、異項原子として窒素原子を少なくとも1つ含む含窒素複素環式基が好ましい。

【0043】本発明の目的化合物〔I〕におけるR¹が置換低級アルコキシ基である場合、低級アルコキシ基上の置換基としては、例えば、ピペリジニル基；低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基；イミダゾリル基；ピリミジニル基；低級アルキル基置換ピペリジニル基；フリル基；モルホリニル基；テトラヒドロフリル基；低級アルキル基及びオキソ基で置換されたジヒドロピリジル基；ピペラジニル基；低級アルコキシカルボニル基置換ピペラジニル基；シクロ低級アルキル基；フェニル基；低級アルキレンジオキシフェニル基；低級アルキル基で1～2個置換されたフェニル基；低級アルコキシカルボニル基；水酸基；水酸基置換低級アルコキシ基；カルボキシル基；低級アルコキシ基；保護されていてもよいアミノ基；ピリジルカルボニルオキシ基；シアノ基；カルバモイル基；ジ低級アルキルカルバモイル基；低級アルキル基置換ピリジル低級アルキルカルバモイル基；モルホリニルカルボニル基；アミノ基；ジ低級アルキルアミノ基；またはカルボキシルアミノ基等が挙げられる。これら置換基は、低級アルコキシ基上に同一または異なって1～3個置換していてもよい。

【0044】本発明の目的化合物〔I〕におけるR¹が置換シクロ低級アルキルオキシ基である場合、シクロ低級アルキルオキシ基上の置換基としては、低級アルコキシカルボニル基、水酸基、カルボキシル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、保護されていてもよいアミノ基等が挙げられる。これら置換基はシクロ低級アルキル基上に、同一または異なって1～3個置換していてもよい。

【0045】本発明の目的化合物〔I〕におけるR¹が置換低級アルケニルオキシ基である場合、低級アルケニルオキシ基上の置換基としては、例えば、ピペリジニル基；ピリジル基；イミダゾリル基；低級アルキル基置換ピペリジニル基；フリル基；モルホリニル基；テトラヒドロフリル基；低級アルキル基及びオキソ基で置換されたジヒドロピリジル基；ピペラジニル基；低級アルコキシカルボニル基置換ピペラジニル基；シクロ低級アルキル基；フェニル基；低級アルキレンジオキシフェニル基；低級アルコキシカルボニル基；水酸基；水酸基置換低級アルコキシ基；カルボキシル基；低級アルコキシ基；保護されていてもよいアミノ基；カルバモイル基；ジ低級アルキルアミノ基；ピリジルカルボニルオキシ

基；ピリジン環部分が低級アルキル基で置換されていてもよいピリジルカルボニルアミノ基；低級アルキル基部分がピリジル基、低級アルケニルオキシ基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキルカルボニルアミノ基；低級アルコキシカルボニルアミノ基；フェニル基部分が保護されていてもよいアミノ基で置換されていてもよいフェニルカルボニルアミノ基等が挙げられる。これら置換基は低級アルケニルオキシ基上に、同一または異なって1～2個置換していてもよい。

【0046】本発明の目的化合物〔I〕におけるR¹が置換低級アルキニルオキシ基である場合、低級アルキニルオキシ基上の置換基としては、例えば、ピペリジニル基；ピリジル基；イミダゾリル基；低級アルキル基置換ピペリジニル基；フリル基；モルホリニル基；テトラヒドロフリル基；低級アルキル基及びオキソ基で置換されたジヒドロピリジル基；ピペラジニル基；低級アルコキシカルボニル基置換ピペラジニル基；シクロ低級アルキル基；フェニル基；低級アルキレンジオキシフェニル基；低級アルコキシカルボニル基；水酸基；水酸基置換低級アルコキシ基；カルボキシル基；低級アルコキシ基；保護されていてもよいアミノ基；カルバモイル基；ジ低級アルキルアミノ基；ピリジルカルボニルオキシ基；ピリジン環部分が低級アルキル基で置換されていてもよいピリジルカルボニルアミノ基；低級アルキル基部分がピリジル基、低級アルケニルオキシ基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキルカルボニルアミノ基；低級アルコキシカルボニルアミノ基；フェニル基部分が保護されていてもよいアミノ基で置換されていてもよいフェニルカルボニルアミノ基等が挙げられる。これら置換基は低級アルキニルオキシ基上に同一または異なって1～2個置換していてもよい。

【0047】本発明の目的化合物〔I〕におけるR¹が置換アリールオキシ基である場合、アリールオキシ基上の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、モルホリノ基、低級アルキル基置換ピリミジニル基、低級アルキル基置換ピラゾリル基、ヒドロキシ低級アルキル基、保護されていてもよいアミノ基、低級アルカノイル基置換アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、保護されていてもよい水酸基、カルボキシル基置換低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基置換低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基置換低級アルコキシ基、カルバモイル基、カルボキシル基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、トリハロゲノ低級アルキル基、モルホリノカルボニル基、カルボキシル基置換低級アルコキシ基、ジ（低級アルキルスルホニル）アミノ基、モルホリノ低級アルキルカルバモイル基置換低級アルコキシ基、スルファモイル基、保護されていてもよいアミノ基で置換された低級アルキル基、低級アルキル基及びアミノ基の保護基で置換されたアミノ基、低

級アルキレンジオキシ基、保護されていてもよいアミノ基で置換されたカルバモイル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基等が挙げられる。これら置換基はアリールオキシ基上に同一または異なって1～4個置換していてもよい。

【0048】本発明の目的化合物〔I〕におけるR¹が置換複素環式基置換オキシ基である場合、複素環式基置換オキシ基上の置換基としては、水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基、フェニル基置換低級アルキル基、低級アルコキシ基置換低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、テトラヒドロピリミジニル基、ピリミジニル基、オキソ基、低級アルコキシ基、保護されていてもよいアミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、フェニル低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、カルバモイル基、オキソ基等が挙げられる。これら置換基は複素環式基置換オキシ基上に同一または異なって1～4個置換していてもよい。

【0049】本発明の目的化合物〔I〕におけるR¹が置換低級アルキルチオ基である場合、低級アルキルチオ基上の置換基としては、例えば、ピペリジニル基；低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基；イミダゾリル基；ピリミジニル基；低級アルキル基置換ピペリジニル基；フリル基；モルホリニル基；テトラヒドロフリル基；低級アルキル基及びオキソ基で置換されたジヒドロピリジル基；ピペラジニル基；低級アルコキシカルボニル基置換ピペラジニル基；シクロ低級アルキル基；フェニル基；低級アルキレンジオキシフェニル基；低級アルキル基で1～2個置換されたフェニル基；低級アルコキシカルボニル基；水酸基；水酸基置換低級アルコキシ基；カルボキシル基；低級アルコキシ基；保護されていてもよいアミノ基；ピリジルカルボニルオキシ基；シアノ基；カルバモイル基；ジ低級アルキルカルバモイル基；低級アルキル基置換ピリジル低級アルキルカルバモイル基；モルホリニルカルボニル基；アミノ基；ジ低級アルキルアミノ基；またはカルボキシルアミノ基等が挙げられる。これら置換基は低級アルキルチオ基上に同一または異なって1～3個置換していてもよい。

【0050】本発明の目的化合物〔I〕におけるR¹が置換アリールチオ基である場合、アリールチオ基上の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、モルホリノ基、低級アルキル基置換ピリミジニル基、低級アルキル基置換ピラゾリル基、ヒドロキシ低級アルキル基、保護されていてもよいアミノ基、低級アルカノイル基置換アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、保護されていてもよい水酸基、カルボキシル基置換低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基置換低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基置換低級アルコキシ基、カルバモイル基、カルボキシル基、低級アルキルチオ基、低級アル

コキシカルボニル基、ニトロ基、トリハロゲノ低級アルキル基、モルホリノカルボニル基、カルボキシル基置換低級アルコキシ基、ジ（低級アルキルスルホニル）アミノ基、モルホリノ低級アルキルカルバモイル基置換低級アルコキシ基、スルファモイル基、保護されていてもよいアミノ基で置換された低級アルキル基、低級アルキル基及びアミノ基の保護基で置換されたアミノ基、低級アルキレンジオキシ基、保護されていてもよいアミノ基で置換されたカルバモイル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基等が挙げられる。これら置換基はアリールチオ基上に同一または異なって1～4個置換していてもよい。

【0051】本発明の目的化合物〔I〕におけるR¹が置換低級アルキル基である場合、低級アルキル基上の置換基としては、例えば、ピペリジニル基；ピリジル基；イミダゾリル基；低級アルキル基置換ピペリジニル基；フリル基；モルホリニル基；テトラヒドロフリル基；低級アルキル基及びオキソ基で置換されたジヒドロピリジル基；ピペラジニル基；低級アルコキシカルボニル基置換ピペラジニル基；シクロ低級アルキル基；フェニル基；低級アルキレンジオキシフェニル基；低級アルコキシカルボニル基；水酸基；水酸基置換低級アルコキシ基；カルボキシル基；低級アルコキシ基；保護されていてもよいアミノ基；カルバモイル基；ジ低級アルキルアミノ基；ピリジルカルボニルオキシ基；ピリジン環部分が低級アルキル基で置換されていてもよいピリジルカルボニルアミノ基；低級アルキル基部分がピリジル基、低級アルケニルオキシ基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキルカルボニルアミノ基；低級アルコキシカルボニルアミノ基；フェニル基部分が保護されていてもよいアミノ基で置換されていてもよいフェニルカルボニルアミノ基等が挙げられる。これら置換基は低級アルキル基上に、同一または異なって1～3個置換していてもよい。

【0052】本発明の目的化合物〔I〕におけるR¹が置換アミノ基である場合、アミノ基上の置換基としては、アミノ基の保護基；ピリジル基；低級アルカノイル基；低級アルキル基；ヒドロキシ低級アルキル基；フェニル基；低級アルカノイルオキシ基置換低級アルキル基；トリハロゲノ低級アルカノイル基；低級アルコキシ基で1～3個置換されていてもよいフェニル基；アミノ基部分が低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよいアミノフェニル基；ジフルオロフェニル基；フェニル基部分がハロゲン原子及び低級アルコキシ基で置換されたフェニル基置換低級アルキル基；ジ低級アルキルアミノ基置換低級アルキル基；ピリジル基部分が低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基置換低級アルキル基；テトラヒドロフラニル基置換低級アルキル基；低級アルコキシ基置換低級アルキル基；モルホリニル基置換低級アルキル基；ピリミジニルアミノ基置換低

級アルキル基；ジ低級アルキルカルバモイル基置換低級アルキル基；シクロ低級アルキル基；ジ低級アルキルアミノ基置換低級アルキル基；低級アルコキシフェニル基；低級アルコキシカルボニルアミノ基；ピリジルカルボニルアミノ基；ピリジルカルボニル基；モルホリニル基；または低級アルキルピペラジニル基等が挙げられる。これら置換基はアミノ基上に、同一または異なって、1～2個置換していてもよい。

【0053】本発明の目的化合物〔I〕におけるR¹が置換複素環式基である場合、複素環式基上の置換基としては、水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基、フェニル基置換低級アルキル基、低級アルコキシ基置換低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、テトラヒドロピリミジニル基、ピリミジニル基、オキソ基、低級アルコキシ基、保護されていてもよいアミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、フェニル低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、カルバモイル基またはオキソ基等が挙げられる。これら置換基は複素環式基上に、同一または異なって1～4個置換していてもよい。

【0054】本発明の目的化合物〔I〕におけるR¹が置換アリール基である場合、アリール基上の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、モルホリノ基、低級アルキル基置換ピリミジニル基、低級アルキル基置換ピラゾリル基、ヒドロキシ低級アルキル基、保護されていてもよいアミノ基、低級アルカノイル基置換アミノ基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、保護されていてもよい水酸基、カルボキシル基置換低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基置換低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基置換低級アルコキシ基、カルバモイル基、カルボキシル基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、トリハロゲノ低級アルキル基、モルホリノカルボニル基、カルボキシル基置換低級アルコキシ基、ジ（低級アルキルスルホニル）アミノ基、モ

ルホリノ低級アルキルカルバモイル基置換低級アルコキシ基、スルファモイル基、保護されていてもよいアミノ基で置換された低級アルキル基、低級アルキル基及びアミノ基の保護基で置換されたアミノ基、低級アルキレンジオキシ基、保護されていてもよいアミノ基で置換されたカルバモイル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基等が挙げられる。これら置換基はアリール基上に同一または異なって1～4個置換していてもよい。

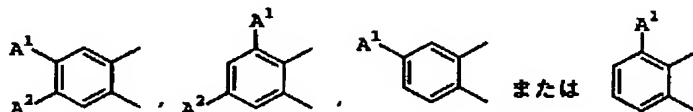
【0055】上記本発明の目的化合物〔I〕が保護されたアミノ基を有する場合は、当該アミノ基の保護基としては、例えば、置換もしくは非置換低級アルコキシカルボニル基、低級アルカノイル基等が挙げられ、具体的には、ベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル基、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基等が挙げられる。このうち好ましいものとしては、置換もしくは非置換低級アルコキシカルボニル基が挙げられ、具体的には、ベンジルオキシカルボニル基及びtert-ブトキシカルボニル基が挙げられる。

【0056】更に本発明の目的化合物〔I〕が保護された水酸基を有する場合は、当該水酸基の保護基としては、置換もしくは非置換アリール低級アルキル基、アシル基等の慣用の保護基を挙げることができる。このうち好ましいものとしては、例えば、ベンジル基、フェネチル基等の如き非置換アリール低級アルキル基、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、マロニル基、アクリロイル基、ベンゾイル基等のアシル基が挙げられる。

【0057】本発明の目的化合物のうち、より好ましい化合物としては、環Aが式：

【0058】

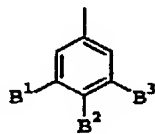
【化15】



【0059】で示されるベンゼン環であり、環Bが式：

【0060】

【化16】



【0061】で示されるベンゼン環であり、A¹及びA²が、同一または異なって、（1）保護された水酸基、（2）ヒドロキシ低級アルキル基置換ピリジル基、ピリ

ジル基、N-オキソピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、低級アルキル基置換ピリミジニル基、モルホリニル基、ピペリジニル基、低級アルキル基置換ピロリジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、キノリル、イソキノリル、アミノ基置換フェニル基、低級アルキルアミノ基置換フェニル基、ジ低級アルキルアミノ基置換フェニル基、低級アルコキシ基置換フェニル基、ヒドロキシ低級アルキル基置換フェニル基、カルボキシル基置換フェニル基、低級アルコキシ基及びジ低級アルキルアミノ基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、（3）ピリジル基置換低級アルケニル基

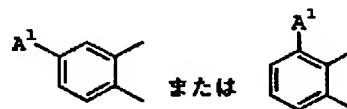
または(4)ピリジル基置換低級アルキル基であり、 B^1 、 B^2 及び B^3 が、同一または異なって、保護されていてもよい水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基またはハロゲン原子であり、 R^1 が、(1)水酸基；カルボキシル基；低級アルコキシ基；シクロ低級アルキル基；低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基；ピリミジニル基；ピペラジニル基；ピペリジニル基；モルホリニル基；シアノ基；低級アルコキシ基で1～2個置換されていてもよいフェニル基；低級アルコキシカルボニル基；カルバモイル基；ジ低級アルキルカルバモイル基；低級アルキルピリジル基置換低級アルキルカルバモイル基；モルホリニルカルボニル基；アミノ基；及びジ低級アルキルアミノ基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、(2)シクロ低級アルキルオキシ基、(3)低級アルケニルオキシ基、(4)低級アルキニルオキシ基、(5)ジ低級アルコキシフェノキシ基、(6)低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよいピペリジニルオキシ基、(7)フェニル基置換低級アルキルチオ基、(8)フェニルチオ基、(9)ピリジン環部分が低級アルキル基で置換されていてもよいピリジルカルボニルアミノ基；低級アルキル基部分がピリジル基、低級アルケニルオキシ基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキルカルボニルアミノ基；低級アルコキシカルボニルアミノ基；フェニル基部分が保護されていてもよいアミノ基で置換されていてもよいフェニルカルボニルアミノ基；及びアミノ基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキル基、(10)低級アルコキシ基で1～3個置換されていてもよいフェニル基；アミノ基部分が低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよいアミノフェニル基；ジフルオロフェニル基；低級アルキル基；ヒドロキシ低級アルキル基；フェニル基部分がハロゲン原子及び低級アルコキシ基で置換されたフェニル基置換低級アルキル基；ピリジル基部分が低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基置換低級アルキル基；テトラヒドロフランル基置換低級アルキル基；低級アルコキシ基置換低級アルキル基；モルホリニル基置換低級アルキル基；ピリミジニルアミノ基置換低級アルキル基；ジ低級アルキルカルバモイル基置換低級アルキル基；低級アルコキシカルボニルアミノ基；低級アルコキシカルボニル基；ピリジルカルボニル基；モルホリニル基；及び低級アルキルピペラジニル基から選ばれる基で1～2個置換されていてもよいアミノ基、(11)ピリジル基、(12)N-オキソピリジル基、(13)ピリミジニル基、(14)水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基；テトラヒドロピリミジニル基；及びピリミジニル基から選ばれる基で置換されていてもよいピペラジニル基、(15)低級アルコキシ基置換低級アルキル基もしくはヒドロキシ低級アルキル基で置換されていてもよいモルホリニル基、(16)イミダゾリル基、(17)テ

トラゾリル基、(18)水酸基、ヒドロキシ低級アルキル基及び低級アルコキシカルボニル基から選ばれる基で置換されていてもよいピペリジニル基、(19)水酸基置換オキサゼピニル基、(20)水酸基もしくは低級アルキルアミノ基で置換されていてもよいピロリジニル基、(21)ピリドニル基、(22)トリ低級アルコキシ基置換フェニル基、(23)シアノ基または(24)ハロゲン原子であり、 R^2 が式： $-\text{COOR}^3$ または式： $-\text{CON}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ で示される基であり、 R^3 が水素原子または低級アルキル基、 $-\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ で示される基が、水酸基、ヒドロキシ低級アルキル基置換ピペラジニル基、低級アルキル置換ピリジル基、モルホリノ基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、イミダゾリル基、シクロ低級アルキル基で置換された低級アルキルアミノ基または低級アルキル基部分が水酸基で1～2個置換されていてもよいジ低級アルキルアミノ基である化合物が挙げられる。

【0062】本発明の目的化合物〔I〕のうち、さらに好ましい化合物としては、環Aが式：

【0063】

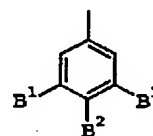
【化17】



【0064】で示されるベンゼン環であり、環Bが式：

【0065】

【化18】



【0066】で示されるベンゼン環であり、 A^1 が(1)ヒドロキシ低級アルキル基置換ピリジル基、ピリジル基、N-オキソピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、モルホリニル基、ピペリジニル基、低級アルキル基置換ピロリジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、低級アルコキシ基、ジ低級アルキルアミノ基及びフェニル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、(2)ピリジル基置換低級アルケニル基または(3)ピリジル基置換低級アルキル基であり、 B^1 、 B^2 及び B^3 が、同一または異なって、低級アルコキシ基であり、 R^1 が(1)水酸基；カルボキシル基；低級アルコキシ基；シクロ低級アルキル基；低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基；ピリミジニル基；ピペラジニル基；ピペリジニル基；モルホリニル基；シアノ基；低級アルコキシ基で1～2個置換されていてもよいフェニル基；低級アルコキシカルボニル基；カルバモイル基；ジ低級アルキルカルバモイル基；低級

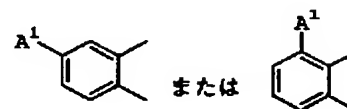
アルキルピリジル基置換低級アルキルカルボニル基；
 モルホリニルカルボニル基；アミノ基；及びジ低級アル
 キルアミノ基から選ばれる基で置換されていてもよい低
 級アルコキシ基、(2) シクロ低級アルキルオキシ基、
 (3) 低級アルケニルオキシ基、(4) 低級アルキニル
 オキシ基、(5) ジ低級アルコキシフェノキシ基、
 (6) 低級アルコキシカルボニル基で置換されていても
 よいピペリジニルオキシ基、(7) フェニル基置換低級
 アルキルチオ基、(8) フェニルチオ基、(9) ピリジ
 ン環部分が低級アルキル基で置換されていてもよいピリ
 ジルカルボニルアミノ基；低級アルキル基部分がピリジ
 ル基、低級アルケニルオキシ基もしくはハロゲン原子で
 置換されていてもよい低級アルキルカルボニルアミノ
 基；低級アルコキシカルボニルアミノ基；フェニル基部
 分が保護されていてもよいアミノ基で置換されていても
 よいフェニルカルボニルアミノ基；及びアミノ基から選
 ばれる基で置換されていてもよい低級アルキル基、(1
 0) 低級アルコキシ基で1～3個置換されていてもよい
 フェニル基；アミノ基部分が低級アルコキシカルボニル
 基で置換されていてもよいアミノフェニル基；ジフルオ
 ロフェニル基；低級アルキル基；ヒドロキシ低級アルキ
 ル基；フェニル基部分がハロゲン原子及び低級アルコキ
 シ基で置換されたフェニル基置換低級アルキル基；ピリ
 ジル基部分が低級アルキル基で置換されていてもよいピ
 リジル基置換低級アルキル基；テトラヒドロフラニル基
 置換低級アルキル基；低級アルコキシ基置換低級アルキ
 ル基；モルホリニル基置換低級アルキル基；ピリミジニ
 ルアミノ基置換低級アルキル基；ジ低級アルキルカルバ
 モイル基置換低級アルキル基；低級アルコキシカルボニ
 ルアミノ基；低級アルコキシカルボニル基；ピリジルカル
 ボニル基；モルホリニル基；及び低級アルキルピペラ
 ジニル基から選ばれる基で1～2個置換されていてもよ
 いアミノ基、(11) ピリジル基、(12) N-オキソ
 ピリジル基、(13) ピリミジニル基、(14) 水酸基
 で置換されていてもよい低級アルキル基；テトラヒドロ
 ピリミジニル基；及びピリミジニル基から選ばれる基で
 置換されていてもよいピペラジニル基、(15) 低級アル
 コキシ基置換低級アルキル基もしくはヒドロキシ低級
 アルキル基で置換されていてもよいモルホリニル基、
 (16) イミダゾリル基、(17) テトラゾリル基、
 (18) 水酸基、ヒドロキシ低級アルキル基及び低級アル
 コキシカルボニル基から選ばれる基で置換されていても
 よいピペリジニル基、(19) 水酸基置換オキサゼピ
 ニル基、(20) 水酸基もしくは低級アルキルアミノ基
 で置換されていてもよいピロリジニル基、(21) ビリ
 ドニル基、(22) トリ低級アルコキシ基置換フェニル
 基、(23) シアノ基または(24) ハロゲン原子であ
 り、R²が低級アルコキシカルボニル基である化合物が
 挙げられる。

【0067】本発明の目的化合物〔I〕のうち、薬効上

好ましい化合物としては、環Aが式：

【0068】

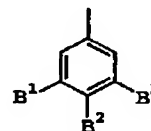
【化19】



【0069】で示されるベンゼン環であり、環Bが式：

【0070】

【化20】



【0071】で示されるベンゼン環であり、A¹がピリ
 ジル基、N-オキソピリジル基、ピリミジニル基及びフ
 ェニル基から選ばれる基で置換された低級アルコキシ基
 であり、B¹、B²及びB³が、同一または異なって低級
 アルコキシ基であり、R¹が(1) 低級アルキルピリジ
 ル基又はカルバモイル基で置換された低級アルコキシ
 基、(2) 低級アルキルピリジルカルボニルアミノ基置
 換低級アルキル基、(3) フェニル基部分がハロゲン原
 子及び低級アルコキシ基で置換されたフェニル基置換低
 級アルキル基；及びジ低級アルキルアミノ基置換低級アル
 キル基から選ばれる基で置換されたアミノ基、(4)
 ピリジル基、(5) N-オキソピリジル基、(6) ピリ
 ミジニル基、(7) テトラヒドロピリミジニル基置換ピ
 ペラジニル基、(8) フェニル基置換低級アルキルチオ
 基または(9) トリ低級アルコキシフェニル基であり、
 R²が低級アルコキシカルボニル基である化合物が挙げ
 られ、これらのうち、より薬効上好ましい化合物として
 は、A¹がピリジル基またはフェニル基で置換された低
 級アルコキシ基であり、R¹が、(1) フェニル基部分
 がハロゲン原子及び低級アルコキシ基で置換されたフェ
 ニル基置換低級アルキル基；及びジ低級アルキルアミ
 ノ基置換低級アルキル基から選ばれる基で置換されたアミ
 ノ基、(2) ピリジル基、(3) N-オキソピリジル基
 または(4) ピリミジニル基、R²が低級アルコキシカ
 ルボニル基である化合物が挙げられる。

【0072】本発明の目的化合物〔I〕は、環A及び環
 B上の置換基及び／またはR¹が不斉原子を有する場
 合、当該不斉原子に基づく光学異性体として存在しうる
 が、本発明はこれらの光学異性体及びその混合物のいづ
 れをも含むものである。

【0073】本発明の目的化合物〔I〕またはその薬理
 的に許容しうる塩は、cGMP特異的PDE阻害作用、
 特に優れた選択的ホスホジエステラーゼV (PDE
 V) 阻害作用を有し、PDE V阻害作用に基づき、優
 れた血管拡張作用、肺動脈圧低下作用、陰茎内圧上昇作

用、摘出血管弛緩作用、海綿体弛緩作用、血管平滑筋増殖抑制作用、心肥大抑制作用、血小板凝集抑制作用等を示す。

【0074】従って、本発明の目的化合物〔I〕またはその薬理的に許容し得る塩は、慢性心不全、狭心症、陰茎勃起不全、高血圧症、肺高血圧症、動脈硬化、PTCA後再狭窄等の予防・治療剤として有用な医薬化合物であり、かつ、副作用をほとんど示さず、低毒性であるという特長を有するため、医薬として安全性が高いという特長をも有する。

【0075】本発明の目的化合物〔I〕は、遊離の形で、また、薬理的に許容し得る塩の形で医薬用途に使用することができる。化合物〔I〕の薬理的に許容しうる塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩又は臭化水素酸塩の如き無機酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、トシル酸塩またはマレイン酸塩の如き有機酸塩等が挙げられる。また、カルボキシシル基等の置換基を有する場合には塩基との塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩又はカルシウム塩の如きアルカリ土類金属塩）が挙げられる。

【0076】本発明の目的化合物〔I〕またはその塩は、その分子内塩や付加物、それらの溶媒和物あるいは水和物等をいずれも含むものである。

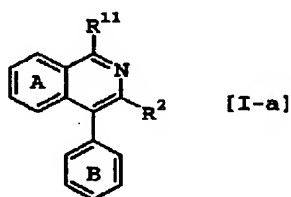
【0077】本発明の目的化合物〔I〕またはその薬理的に許容しうる塩は、経口的にも非経口的にも投与することができ、また、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤、注射剤、吸入剤等の慣用の医薬製剤として用いることができる。

【0078】本発明の目的化合物〔I〕またはその薬理的に許容し得る塩の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態によっても異なるが、注射剤とすれば、通常、1日当たり約0.0001~1.0mg/kg、とりわけ約0.0005~0.5mg/kg程度、経口剤とすれば、通常、1日当たり約0.001~30mg/kg、とりわけ約0.05~10mg/kg程度とするのが好ましい。

【0079】本発明の目的化合物〔I〕は、下記〔A法〕、〔B法〕、または〔C法〕によって製造することができる。

【0080】〔A法〕本発明の目的化合物〔I〕のうち一般式〔I-a〕

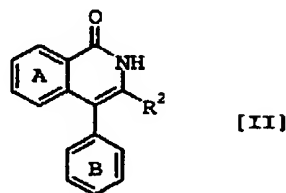
【0081】
【化21】



【0082】（但し、R¹¹はハロゲン原子を表わし、他

の記号は前記と同一意味を有する。）で示されるイソキノリン誘導体は、一般式〔II〕

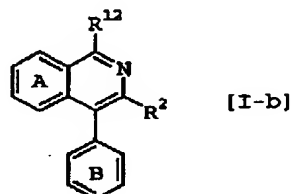
【0083】
【化22】



【0084】（但し、記号は前記と同一意味を有する。）で示されるイソキノリン誘導体またはその塩をハロゲン化することにより製造することができる。

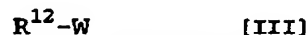
【0085】〔B法〕本発明の目的化合物〔I〕のうち一般式〔I-b〕

【0086】
【化23】



【0087】（但し、R¹²は置換もしくは非置換低級アルコキシ基、置換もしくは非置換シクロ低級アルキルオキシ基、置換もしくは非置換低級アルケニルオキシ基、置換もしくは非置換低級アルキニルオキシ基、置換もしくは非置換低級アリールオキシ基または置換もしくは非置換複素環式基置換オキシ基を表わし、他の記号は前記と同一意味を有する。）で示されるイソキノリン誘導体は、化合物〔I〕またはその塩と一般式〔III〕

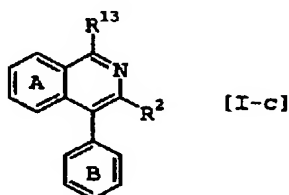
【0088】
【化24】



【0089】（但し、Wは脱離基を表わし、他の記号は前記と同一意味を有する。）で示される化合物またはその塩を反応させることにより製造することができる。

【0090】〔C法〕本発明の目的化合物〔I〕のうち一般式〔I-c〕

【0091】
【化25】



【0092】（但し、R¹³は置換もしくは非置換低級アルコキシ基、置換もしくは非置換シクロ低級アルキルオキシ基、置換もしくは非置換低級アルケニルオキシ基、

置換もしくは非置換低級アルキルオキシ基、置換もしくは非置換アリールオキシ基、置換もしくは非置換複素環式基置換オキシ基、置換もしくは非置換低級アルキルチオ基、置換もしくは非置換アリールチオ基、置換もしくは非置換低級アルキル基、置換もしくは非置換アミノ基、置換もしくは非置換複素環式基、置換もしくは非置換アリール基又はシアノ基を表わし、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示されるイソキノリン誘導体は、化合物〔I-a〕またはその塩と一般式〔IV〕

【0093】

【化26】



【0094】(但し、Yは脱離基を表わし、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物を反応させることにより製造することができる。

【0095】これら〔A法〕、〔B法〕及び〔C法〕で得られる化合物〔I-a〕、〔I-b〕及び〔I-c〕は、所望により、その薬理的に許容しうる塩とすることができる。

【0096】上記〔A法〕、〔B法〕及び〔C法〕は以下のようにして実施することができる。

【0097】〔A法〕イソキノリノン誘導体〔II〕のハロゲン化反応は、ハロゲン化剤の存在下、溶媒中または無溶媒で実施することができる。ハロゲン化剤としては、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン、五塩化リン等を用いることができる。溶媒としては、クロロホルム、塩化メチレン、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の溶媒を用いることができる。本反応は、30～150℃、とりわけ、50～100℃で好適に進行する。

【0098】〔B法〕イソキノリノン誘導体〔II〕と化合物〔III〕との反応は、塩基の存在下、溶媒中で実施することができる。

【0099】化合物〔III〕における脱離基(W)としては、水酸基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、p-トシルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基あるいは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子等が挙げられる。

【0100】即ち、化合物〔II〕と化合物〔III〕との反応は、脱離基が水酸基である場合、例えば、光延等の方法(シンセシス(Synthesis), 第1～28頁, 1981年)に準じて行うことができる。具体的には、ジエチルアゾジカルボキシレート及びトリフェニルホスフィンの存在下、化合物〔II〕と化合物〔III〕をテトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、クロロホルム、塩化メチレン、ベンゼン、トルエン、ジメトキシエタン等の溶媒中反応させることにより製することができる。本反応は、例えば、0～60℃、とりわけ、5～40℃で好適に進行する。

【0101】また、化合物〔II〕と化合物〔III〕との反応は、化合物〔III〕の脱離基が、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、p-トシルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、或いは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子である場合には、塩基の存在下に実施することができる。塩基としては、例えば、炭酸銀、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水素化ナトリウム、トリエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン等を挙げることができる。また、塩基の使用量としては、化合物〔II〕に対して、通常1～5当量、好ましくは、1～2当量用いることができる。なお、炭酸銀を用いた場合、反応を遮光下で行うのが好ましい。

【0102】〔C法〕化合物〔I-a〕と化合物〔IV〕との反応は、塩基の存在下もしくは非存在下、溶媒中または無溶媒で実施することができる。

【0103】また、反応を容易に進行させるために触媒を添加することもできる。

【0104】化合物〔IV〕における脱離基(Y)としては、水素原子、リチウム、ナトリウム、カリウム、塩化マグネシウム、臭化マグネシウム、ヨウ化マグネシウム、トリメチルスズ、トリブチルスズ、ほう酸(またはその無水物もしくはエステル)、ジメチルホウ素、ジエチルホウ素等が挙げられる。

【0105】溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、クロロホルム、塩化メチレン、ベンゼン、トルエン、ジメトキシエタン等を用いることができる。塩基としては、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン等を用いることができる。本反応は、例えば、0～200℃、とりわけ、5～130℃で好適に進行する。

【0106】具体的には、例えば、R¹³が、置換もしくは非置換低級アルコキシ基、置換もしくは非置換シクロ低級アルキルオキシ基、置換もしくは非置換低級アルケニルオキシ基、置換もしくは非置換アリールオキシ基、置換もしくは非置換複素環式基置換オキシ基、置換もしくは非置換低級アルキルチオ基、置換もしくは非置換アリールチオ基である場合、Yとしては水素原子、リチウム、ナトリウム、カリウム等、溶媒としてはジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、塩化メチレン、ベンゼン、トルエン、ジメトキシエタン等、塩基としては水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン等、反応温度は5℃～130℃が好ましい。

【0107】R¹³が、置換もしくは非置換低級アルキル基、置換もしくは非置換含窒素複素環式基(イソキノリ

ン環部分と炭素-炭素結合の場合)、置換もしくは非置換アリール基である場合、Yとしてはトリメチルスズ、トリブチルスズ、ほう酸(またはその無水物もしくはエステル)、ジメチルホウ素、ジエチルホウ素、リチウム、マグネシウム化合物(塩化マグネシウム、臭化マグネシウム、ヨウ化マグネシウム等)等が好ましい。溶媒としてはジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、塩化メチレン、ベンゼン、トルエン、ジメトキシエタン等が好ましく、特にジメチルホルムアミドが好ましい。塩基としては炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等のアルカリ金属アルコキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物等の無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン等の有機塩基が好ましく、特に炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩が好ましい。反応温度は5℃~130℃が好ましい。また、当該反応は、適当な触媒存在下で実施することが好ましい。触媒としては、パラジウムまたはニッケル触媒が挙げられ、このうちパラジウム触媒、具体的には、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、塩化パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、酸化パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)等が好ましい。なお、触媒は反応系で作成することも可能で、酢酸パラジウムとトリオルソトルイルホスフィンを用いることもできる。反応温度は20℃~120℃が好ましい。

【0108】R¹³が、置換もしくは非置換含窒素複素環式基(イソキノリン環部分と炭素-窒素結合の場合)、置換もしくは非置換アミノ基である場合、Yとしては水素原子等、溶媒としてはジメチルホルムアミド、イソプロピルアルコール、ジメチルスルホキシド、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、塩化メチレン等、塩基としては炭酸セシウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン等、反応温度は、反応溶媒の還流温度が好ましい。なお、当該反応は、触媒を添加してもよく、触媒としては、ヨウ化銅(I)、塩化銅(I)、臭化銅(I)、酸化銅(II)等の銅触媒、酢酸パラジウム(II)等のパラジウム触媒、酢酸ニッケル等のニッケル触媒を用いることができ、ヨウ化銅(I)、酸化銅(II)、酢酸パラジウム(II)が好ましい。さらに、必要に応じ、配位子を添加してもよく、配位子としては、ジフェニルホスフィノエタン、ジフェニルホスフィノプロパン、ジフェニルホスフィノフェロセン、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル等があげられ、ジフェニルホスフィノフェロセンが好ましい。また、触媒として酢酸パラジウム、配位子と

してジフェニルホスフィノフェロセンの組み合わせが好ましい。反応温度は20℃~140℃が好ましい。

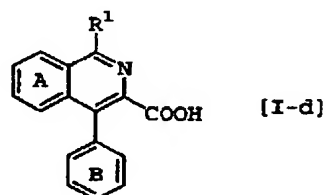
【0109】R¹³が、シアノ基である場合、Yとしてはナトリウム、カリウム等のアルカリ金属等、溶媒としてはジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が好ましい。反応温度は100℃~160℃が好ましい。また、反応はトルエンスルホン酸ナトリウムの存在下行うことが好ましい。

【0110】また上記〔A法〕、〔B法〕及び〔C法〕で用いられる化合物〔III〕及び〔IV〕のR¹²、R¹³がアミノ基或いはアミノ基を含む置換基である場合は、当該アミノ基に保護基(例えば、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等の如き置換もしくは非置換低級アルコキシカルボニル基、ホルミル、アセチル基、プロピオニル基等の如き低級アルカノイル基等)を導入してから本反応を実施するのが望ましい。

【0111】上記〔A法〕、〔B法〕及び〔C法〕で得られる化合物〔I〕の基R²がカルボキシル基である目的化合物〔I〕、即ち、一般式〔I-d〕

【0112】

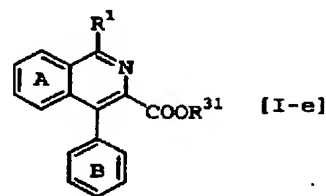
【化27】



【0113】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物は常法でエステル化することにより、一般式〔I-e〕

【0114】

【化28】



【0115】(式中、R³¹はエステル残基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される目的化合物に変換することができる。例えば、化合物〔I-e〕は、化合物〔I-d〕とアルキル化剤とを、脱酸剤の存在下または非存在下、溶媒中で反応させることにより製することができる。脱酸剤としては、水酸化アルカリ金属、炭酸アルカリ金属等の無機塩基、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ピリジン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]-5-ノネン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン等の有機塩基を好適に用いることができる。アルキル化剤としては、ジ

アゾメタン、ジアゾエタン等のジアゾアルカン、硫酸ジメチル、硫酸ジエチル等の硫酸ジアルキル、ヨウ化メチル、臭化メチル、臭化エチル等のアルキルハライド、トリメチルシリルジアゾメタン等のトリ低級アルキルシリルジアゾアルカン、ベンジルクロリド、ベンジルブロミド等のアリール低級アルキルハライド等が挙げられる。アルキル化剤として硫酸ジアルキル、アルキルハライドまたはアリール低級アルキルハライドを使用する場合は、脱酸剤を化合物〔I-d〕に対して、通常1～5当量、好ましくは1～2当量用いることができる。本反応は、0～60℃、とりわけ5～40℃で好適に進行する。また、アルキル化剤としてジアゾアルカンを使用する場合、化合物〔I-d〕に対して、通常1～5当量、好ましくは、1～2当量用いることができる。本反応は、0～50℃、とりわけ5～30℃で好適に進行する。なお、 $-COOR^3$ がメトキシカルボニル基である化合物〔I-e〕は、前記の方法において、アルキル化剤としてトリメチルシリルジアゾメタンを用いれば、緩和な条件下で製造することができる。溶媒としては、水、他、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド、あるいはこれらの混合溶媒を用いることができる。

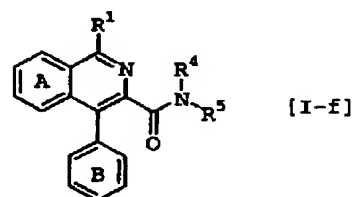
【0116】また化合物〔I-e〕は、化合物〔I-d〕と酸性条件下、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等の低級アルコールや、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール等のアリール低級アルコールと反応させることにより製することもできる。酸としては、硫酸、塩化水素、p-トルエンスルホン酸等を化合物〔I-d〕に対して、通常、0.01～20当量、好ましくは、0.1～10当量用いることができる。本反応は、該アルコール中、加熱還流下で好適に進行する。

【0117】ここで、上記化合物〔I-d〕が、3位カルボキシル基以外に、1個以上のカルボキシル基またはモノ置換もしくは非置換アミノ基を有する化合物である場合には、同化合物を上記アルキル化剤と反応させることにより、該カルボキシル基がアルキル化された対応化合物或いは該アミノ基が低級アルキルアミノ基もしくはジ低級アルキルアミノ基に変換された化合物に変換することもできる。

【0118】また、基 R^2 が、式： $-CON(R^4)(R^5)$ で示される基である目的化合物〔I〕、即ち、一般式〔I-f〕

【0119】

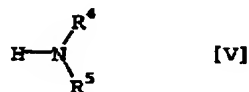
【化29】



【0120】（但し、記号は前記と同一意味を有する。）で示される化合物は、化合物〔I-d〕と一般式〔V〕

【0121】

【化30】



【0122】（但し、記号は前記と同一意味を有する。）で示されるアミン化合物とを縮合剤の存在下反応させるか、或いは、化合物〔I-d〕の誘導体（酸ハライド、酸無水物、活性アミド、活性エステル、混合酸無水物、エステル等）とアミン化合物〔V〕とを、塩基の存在下または非存在下、溶媒中で反応させることにより製することもできる。塩基としては、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕-7-ウンデセン等の有機塩基、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基等を好適に用いることができる。縮合剤としては、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、プロパンホスホン酸無水物等を好適に用いることができる。溶媒としては、ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等を用いることができる。本反応は、-20～60℃、とりわけ5～40℃で好適に進行する。

【0123】化合物〔I-d〕の活性エステルとしては、N-ヒドロキシコハク酸イミド、N-ヒドロキシフタル酸イミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールまたはp-ニトロフェノールとのエステル等を好適に用いることができる。

【0124】化合物〔I-d〕の酸ハライドとしては、酸塩化物、酸臭化物等を好適に用いることができる。

【0125】また化合物〔I-d〕の活性アミドとしては、イミダゾール等とのアミドを好適に用いることができる。

【0126】本発明の目的化合物〔I〕は、上記の如くして得られる化合物の環A上の置換基及び／または基 R^1 を目的とする他の置換基へ変換することによっても製造することができる。このような置換基の変換方法は、

目的とする置換基の種類に応じて適宜選択すればよいが、例えば次の(a法)～(f法)の如く実施することができる。

【0127】(a法)：一般式〔I〕において基R¹が遊離カルボキシル基を含有する置換基(例えば、カルボキシ低級アルキル基、カルボキシル基置換フェニル基等)である目的化合物〔I〕は、基R¹がエステル化されたカルボキシル基を含有する置換基である対応化合物〔I〕を常法により脱エステル化(例えば、エステル残基の種類に応じて水酸化ナトリウム等の塩基による加水分解、トリフルオロ酢酸、塩化水素、臭化水素等による酸処理、水素雰囲気下、パラジウム(黒)、パラジウム炭素等を用いた還元等)することにより製することができる。本脱エステル反応のうち、塩基による加水分解反応は、例えば、5～70℃、酸処理は、5～80℃、還元は、10～40℃で実施することができる。

【0128】(b法)：一般式〔I〕において基R¹がカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基及び低級アルキル基置換ピリジル低級アルキルカルバモイル基から選ばれる基で置換された低級アルコキシ基またはホルホルノカルボニル基で置換された低級アルコキシ基である目的化合物〔I〕は、基R¹がカルボキシル基置換低級アルキル基である対応化合物〔I〕と一般式：

【0129】

【化31】



【0130】(式中、Ra及びRbは一方が水素原子で、他方がアミノ基の保護基または低級アルキル基置換ピリジル低級アルキル基であるか、Ra及びRbが、同一または異なって、低級アルキル基であるか、或いは両者が互いに末端で結合して隣接する窒素原子と共にホルホルノ基を形成していることを表す。)で示されるアミン化合物とを縮合剤の存在下反応させることにより製することができる。縮合剤としては、カルボン酸とアミンからアミド結合形成反応に通常用いられる、1, 1-カルボニルジイミダゾール、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、クロロギ酸イソブチル又はN-メチルモルホリン等を用いることができる。本反応は、例えば、0～50℃で実施することができる。また当該生成物の基RaまたはRbがアミノ基の保護基である場合には、所望により、当該保護基を慣用の方法により除去することができる。

【0131】(c法)：一般式〔I〕において基R¹が、ハロゲン原子、ピリジル基もしくは低級アルケニル基で置換されていてもよい低級アルキル基；低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基；及び保護されていてもよいアミノ基で置換されたフェニル基から選

ばれる基で置換されたカルボニルアミノ基低級アルキル基である目的化合物〔I〕は、基R¹がアミノ基置換低級アルキル基である対応化合物〔I〕と一般式：

【0132】

【化32】

Rc—COOH

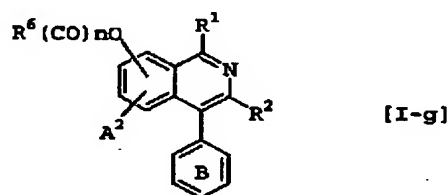
【0133】(式中、Rcは、ハロゲン原子、ピリジル基もしくは低級アルケニル基で置換されていてもよい低級アルキル基；低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基；または保護されていてもよいアミノ基で置換されたフェニル基を表す。)で示される化合物またはその誘導体(酸ハライド、酸無水物、活性アミド、活性エステル、混合酸無水物、エステル等)とを縮合剤の存在下または非存在下反応させることにより製することができる。縮合剤としては、カルボン酸とアミンからアミド結合形成反応に通常用いられる、1, 1-カルボニルジイミダゾール、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、クロロギ酸イソブチル又はN-メチルモルホリン等を用いることができる。本反応は、例えば、-20～50℃で実施することができる。また当該生成物の基Rcが保護されたアミノ基を含んだ基である場合には、所望により、当該保護基を慣用の方法により除去することができる。

【0134】(d法)：一般式〔I〕において環A上の置換基が水酸基である目的化合物〔I〕は、環A上の置換基が保護された水酸基である対応化合物〔I〕から当該保護基を除去することにより製することができる。当該保護基の除去は、保護基の種類に応じて酸処理、塩基処理、接触還元等の常法によって実施することができる。本反応は、例えば、0～80℃、とりわけ、5～50℃で好適に進行する。基R¹がアミノ基または低級アルキルアミノ基或いはアミノ基または低級アルキルアミノ基を含む置換基である場合は、当該アミノ基に保護基(例えば、tert-ブトキシカルボニル基の如き低級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等の如きアリール低級アルコキシカルボニル基、ホルミル、アセチル基、プロピオニル基等の如き低級アルカノイル基等)を導入してから本反応を実施するのが望ましい。

【0135】(e法)：一般式〔I-g〕

【0136】

【化33】

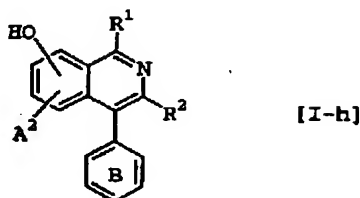


【0137】(但し、記号は前記と同一意味を有す

る。)で示される目的化合物のうち、 $n=1$ の化合物は、一般式〔I-h〕

【0138】

【化34】



【0139】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物またはその塩と、一般式〔VI-a〕

【0140】

【化35】



【0141】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物またはその誘導体と反応させることにより、製造することができる。

【0142】また、化合物〔I-g〕のうち、 $n=0$ の化合物は、化合物〔I-h〕またはその塩と、一般式〔VI-b〕

【0143】

【化36】



【0144】(式中、Zは脱離基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物を反応させることにより製造することができる。

【0145】化合物〔VI-b〕における脱離基(Z)としては、水酸基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、p-トシルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基あるいは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子等が挙げられる。

【0146】化合物〔I-h〕と化合物〔VI-a〕との反応は、カルボン酸とアルコールからエステルを製するのに通常用いられる縮合剤(例えば、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、ジエチルリン酸シアニド、ジフェニルリン酸アジド等)の存在下に実施することができる。化合物〔VI-a〕の誘導体(例えば、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル、N-ヒドロキシフタルイミドエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル等の活性エステル、酸塩化物、酸臭化物等の酸ハライド)と化合物〔I-h〕との反応は、脱酸剤(例えば、水酸化ナトリウム等の水酸化アルカリ金属、炭酸水素ナトリウム等の炭酸水素アルカリ金属、炭酸ナトリウム等の炭酸アルカリ金属、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基の存在下に実施することができ、所望により、4-ジメチルアミノピリジン

等を触媒量加えてもよい。本反応は、例えば、0~80℃、とりわけ、5~60℃で好適に進行する。

【0147】また、化合物〔I-h〕と化合物〔VI-b〕との反応は、脱離基Zが水酸基である場合、例えば、光延等の方法(シンセシス(Synthesis), 第1~28頁, 1981年)に準じて行うことができる。具体的には、ジエチルアゾジカルボキシレート及びトリフェニルホスフィンの存在下、化合物〔I-h〕と化合物〔VI-b〕をテトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、クロロホルム、塩化メチレン、ベンゼン、トルエン、ジメトキシエタン等の溶媒中反応させることにより製することができる。本反応は、例えば、0~60℃、とりわけ、5~40℃で好適に進行する。

【0148】さらに、化合物〔I-h〕と化合物〔VI-b〕との反応は、化合物〔VI-b〕の脱離基が、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、p-トシルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、或いは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子である場合には、塩基の存在下に実施することができる。本反応は、上記塩基と銅触媒の存在下或いは非存在下で実施することも可能である。塩基としては、例えば、水素化ナトリウム等の如き水素化アルカリ金属、ナトリウムアミド等の如きアルカリ金属アミド、ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシド等の如きアルカリ金属アルコキシド、水酸化ナトリウム等の如き水酸化アルカリ金属、炭酸ナトリウム等の如き炭酸アルカリ金属等の無機塩基や、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基を挙げることができる。また、塩基の使用量としては、化合物〔I-h〕に対して、通常1~5当量、好ましくは、1~2当量用いることができるが、基R1がモノ置換されていてもよいアミノ基或いはモノ置換されていてもよいアミノ基を含む置換基である場合は、当該アミノ基に保護基(例えば、tert-ブトキシカルボニル基の如き低級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等の如きアリール低級アルコキシカルボニル基、ホルミル、アセチル基、プロピオニル基等の如き低級アルカノイル基等)を導入してから本反応を実施するのが望ましい。

【0149】銅触媒としては、ヨウ化銅(I)、臭化銅(I)、銅粉(O)、酸化銅(I)、臭化銅(II)等が挙げられる。本反応は、例えば、10~160℃、とりわけ、20~120℃で好適に進行する。

【0150】(f法): 一般式〔I〕において基R1がアミノ基を含有する置換基(例えば、アミノ低級アルキル基等)である目的化合物〔I〕は、基R1が保護されたアミノ基を含有する置換基である対応化合物〔I〕から、アミノ基の保護基を除去することにより製することができる。当該保護基または低級アルカノイル基の除去は常法(例えば、酸処理、塩基処理、接触還元等)によ

って実施することができる。本反応のうち、酸処理による反応は、例えば、5～120℃、塩基処理による反応は、5～40℃、接触還元による反応は、10～40℃で実施することができる。

【0151】(g法)：一般式〔I〕において基R¹がテトラゾリル基である目的化合物〔I〕は、基R¹がシアノ基である対応化合物〔I〕と例えば、アジ化ナトリウム、アジ化トリブチルスズ等のアジ化金属を反応させることにより製造することができる。本反応は、例えば、30～120℃、とりわけ、50～100℃で好適に進行する。

【0152】(h法)：一般式〔I〕において基R¹がアミノメチル基である目的化合物〔I〕は、基R¹がシアノ基である対応化合物〔I〕と例えば、適当な触媒及び酸の存在下、溶媒中で水素添加することにより製造することができる。触媒としては、パラジウム、ニッケル等、酸としては、塩化水素、酢酸アンモニウム等が挙げられる。本反応は、例えば、30～120℃、とりわけ、50～100℃で好適に進行する。

【0153】(i法)：一般式〔I〕において基R¹がヨウ素である目的化合物〔I〕は、基R¹が塩素もしくは臭素である対応化合物〔I〕と例えば、ヨウ化ナトリウム等をハロゲン交換反応させることにより製造することができる。本反応は、例えば、40～100℃で好適に進行する。

【0154】(j法)：一般式〔I〕において環Aの置換基がピリジル低級アルケニル基である目的化合物〔I〕は、まず、環Aの置換基が水酸基である対応化合物〔I〕と例えば、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、トリフルオロメタンスルホン酸クロリド等を塩基の存在下、反応してトリフレート体とし、次いで、該トリフレート体とピリジル低級アルケニル化合物とを塩基及び触媒の存在下、反応することにより製造することができる。トリフレート体生成反応における塩基としては、例えば、ピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン等が好ましい。該反応は、例えば、-20～20℃で好適に進行する。また、トリフレート体とピリジル低級アルケニル化合物との反応における塩基としては、例えば、トリエチルアミン、炭酸カリウム、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等が好ましい。触媒としては、酢酸パラジウム、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム等が好ましい。なお、本反応は、添加物を添加してもよく、該添加物としては、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィン)フェロセン、トリオルソホスフィン、トリフェニルホスフィン等が挙げられる。本反応は、例えば、60～150℃で好適に進行する。

【0155】(k法)：一般式〔I〕において環Aの置換基がピリジル低級アルケニル基である目的化合物〔I〕は、環Aの置換基がピリジル低級アルケニル基である対

応化合物〔I〕を触媒の存在下、水素添加することにより製造することができる。触媒としては、例えば、パラジウム-炭素、パラジウム(黒)等が好ましい。本反応は、例えば、5～50℃で好適に進行する。

【0156】(l法)：一般式〔I〕において基R¹がオキシ基で置換された複素環式基を含有する基(例えば、N-オキソピリジル基等)である目的化合物〔I〕は、基R¹が複素環式基を含有する基である対応化合物〔I〕を酸化剤(例えば、3-クロロ安息香酸、過酸化水素、過酢酸等)で処理することにより製造することができる。本反応は、例えば、5～50℃で好適に進行する。

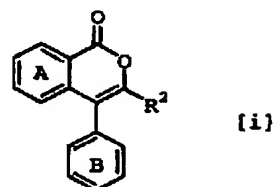
【0157】上記(a法)～(l法)に記載の反応に用いる溶媒は、反応を阻害しない溶媒であれば、特に限定されず、例えばジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルホスホラミド、ベンゼン、テトラヒドロフラン、トルエン、酢酸エチル、低級アルコール、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 3-ジメチルー2-イミダゾリジノン、酢酸、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、ジメチルスルホキシド、水またはそれらの混合溶媒を適宜選択して用いることができる。

【0158】前記本発明に係る目的化合物〔I〕の製造に際しては、化合物〔I-d〕、〔I-h〕、〔I-I〕、〔I-II〕、〔I-IV〕、〔I-VI-a〕及び〔I-VI-b〕は塩の形で使用することができ、このような塩としては、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウムの如きアルカリ金属塩、ピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン等の有機塩基との塩、塩化水素、臭化水素、硫酸等の無機酸との塩、酢酸、ギ酸、シュウ酸、クエン酸、マロン酸等の有機酸との塩等が挙げられる。

【0159】原料化合物〔I-I〕は、例えば、一般式〔i〕

【0160】

【化37】

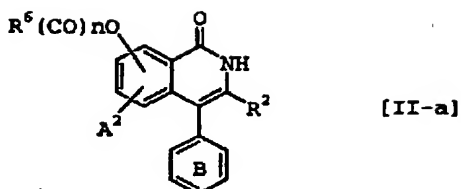


【0161】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示されるイソクマリン化合物とアンモニアとを慣用の方法で反応することにより製することができる。

【0162】また、原料化合物〔I-I〕のうち、一般式〔I-I-a〕

【0163】

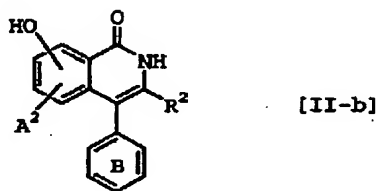
【化38】



【0164】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示されるイソキノリノン化合物は、一般式〔I-b〕

【0165】

【化39】



【0166】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示されるイソキノリノン化合物と化合物〔VII-a〕または化合物〔VII-b〕とを上記(e法)と同様に反応することにより製することができる。なお、化合物〔II-b〕は、対応する環A上の水酸基を保護基した化合物から、慣用の方法で保護基を除去することにより製することができる。

【0167】なお、イソマリニン化合物〔i〕は、WO 98/38168号記載の方法に準じて製することができる。

【0168】なお、本発明において、アルキル基とは、炭素数1~16のアルキル基を表わし、このうち、とりわけ炭素数1~8の直鎖状又は分岐鎖状のものが好ましい。低級アルキル基、低級アルコキシ基及び低級アルキレン基とは、炭素数1~6のアルキル基、アルコキシ基及びアルキレン基を表わし、このうち、とりわけ炭素数

1~4のものが好ましい。ハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等を表わす。また、低級アルケニル基、低級アルキニル基及び低級アルコキシカルボニル基とは、炭素数2~7のアルケニル基、アルキニル基及びアルコキシカルボニル基を表し、このうち、とりわけ炭素数2~5の直鎖状又は分岐鎖状のものが好ましい。低級アルキレンジオキシ基、低級アルカノイル基とは、炭素数1~7のアルキレンジオキシ基及びアルカノイル基を表し、このうち、とりわけ、炭素数1~5の直鎖状または分岐鎖状のものが好ましい。更に、シクロ低級アルキル基とは、炭素数3~8のシクロアルキル基を表し、このうち、とりわけ炭素数3~6のものが好ましい。

【0169】

【実施例】上記例示の各方法で合成される本発明の目的化合物〔I〕の具体例(実施例)を以下に示すが、これにより本発明が限定されるものではない。

【0170】実施例1

7-ベンジルオキシ-1, 2-ジヒドロ-3-メトキシカルボニル-1-オキソ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)イソキノリン1 gに、クロロホルム4 ml及びオキシ塩化リン4 mlを加え30分間加熱還流する。反応液を濃縮した後、残渣に酢酸エチル及びジエチルエーテルを加え、ろ取することにより、7-ベンジルオキシ-1-クロロ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)イソキノリン750 mgを得る。

【0171】m. p. : 159-161℃

実施例2~3

対応原料化合物を実施例1と同様に処理することにより、下記第1表記載の化合物を得る。

【0172】

【表1】

第1表

実施例番号	環 A	物理恒数等
2		m. p. 148-150 °C
3		m. p. 135-138 °C

【0173】実施例4

実施例1で得られた化合物500mg及びヨウ化ナトリウム3gをアセトニトリル10mlに溶解し、4M塩化水素-酢酸エチル溶液0.2mlを加え、13時間加熱還流する。反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びクロロホルムを加えて抽出し、抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒；クロロホルム：アセトン＝50：1）で精製することにより、7-ベンジルオキシ-1-ヨード-3-メトキシカルボニル-4-（3,4,5-トリメトキシフェニル）イソキノリン264mgを得る。

【0174】m. p. : 155-157℃

実施例5

実施例2で得られた化合物を実施例4と同様に処理することにより、1-ヨード-3-メトキシカルボニル-7-（2-ピリジルメトキシ）-4-（3,4,5-トリメトキシフェニル）イソキノリンを得る。

【0175】m. p. : 156-158℃

実施例6

7-ベンジルオキシ-1,2-ジヒドロ-3-メトキシカルボニル-1-オキソ-4-（3,4,5-トリメトキシフェニル）イソキノリン1.5gをクロロホルム-トルエン（1：1）の混合溶媒60mlに溶解し、3-ヨードプロピオン酸-tert-ブチルエステル4.16g及び炭酸銀3.6gを加え、遮光下、70℃で終夜攪拌する。反応液から不溶物をろ去した後、ろ液を濃縮する。残渣に酢酸エチル及び水を加えて抽出し、抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒；クロロホルム：ヘキサン：酢酸エチル＝2：2：1）で精製することにより、7-ベン

ジルオキシ-1-〔2-（tert-ブトキシカルボニル）エトキシ〕-3-メトキシカルボニル-4-（3,4,5-トリメトキシフェニル）イソキノリン1.68gを得る。

【0176】m. p. : 119-121℃

実施例7

（1）1,2-ジヒドロ-3-メトキシカルボニル-1-オキソ-7-（2-ピリジルオキシ）-4-（3,4,5-トリメトキシフェニル）イソキノリン220mgと2-ヨードエチルメチルエーテル857mgとを実施例6と同様に処理することにより、3-メトキシカルボニル-1-メトキシエトキシ-7-（2-ピリジルオキシ）-4-（3,4,5-トリメトキシフェニル）イソキノリン152mgを得る。

【0177】（2）上記（1）で得られた化合物150mgのクロロホルム5ml溶液に4M塩化水素-ジオキサン溶液0.36mlを加え、氷冷下5分間攪拌する。反応液を濃縮し、残渣にメタノールおよびエーテルを加えて結晶化する。結晶をろ取することにより、3-メトキシカルボニル-1-メトキシエトキシ-7-（2-ピリジルオキシ）-4-（3,4,5-トリメトキシフェニル）イソキノリン・塩酸塩124mgを得る。

【0178】m. p. : 179-181℃（分解）

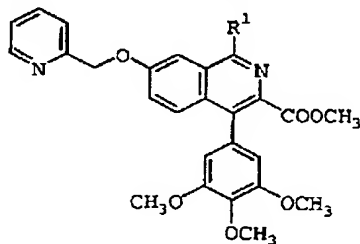
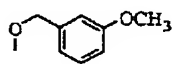
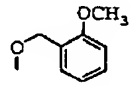
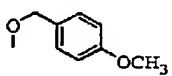
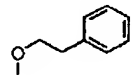

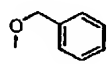
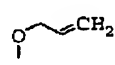
実施例8～22

対応原料化合物を実施例6、または実施例6及び実施例7（2）と同様に処理することにより、下記第2表及び第3表記載の化合物を得る。

【0179】

【表2】

第2表

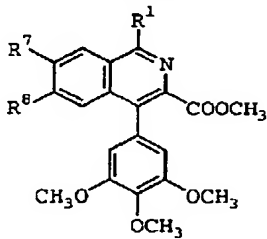
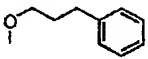
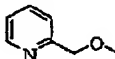

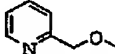

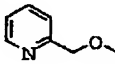
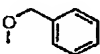
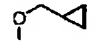
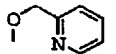
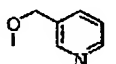
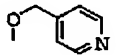
		
実施例番号	R ¹	物理恒数等
8		m. p. 133-135 °C
9		m. p. 150-151 °C
10		m. p. 137-139 °C
11 *		m. p. 156-160 °C
12 *		m. p. 190-193 °C (分解)
13		m. p. 154-156 °C
14 *		m. p. 173-174 °C (分解)

*: 1 塩酸塩

【0180】

【表3】

第3表

				
実施例番号	R ¹	R ⁷	R ⁶	物理恒数等
15*			H	粉末
16*			H	m.p. 169-173 °C (分解)
17*			H	m.p. 172-174 °C (分解)
18		CH ₃ O-	CH ₃ O-	m.p. 133-135 °C
19		CH ₃ O-	CH ₃ O-	m.p. 156-158 °C
20*		CH ₃ O-	CH ₃ O-	m.p. 164-165 °C
21*		CH ₃ O-	CH ₃ O-	m.p. 183-185 °C
22*		CH ₃ O-	CH ₃ O-	m.p. 205-208 °C (分解)

*: 1 塩酸塩

【0181】実施例23

7-ベンジルオキシ-1, 2-ジヒドロ-3-メトキシカルボニル-1-オキソ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)イソキノリン290mg、3, 5-ジメトキシベンジルアルコール159mg及びトリフェニルホスフィン496mgをテトラヒドロフラン40mlに溶解した後、アゾジカルボン酸ジエチル298 μ lを加えて、室温で10分間攪拌する。反応液から溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム:ヘキサン:酢酸エチル=5:5:1)で精製することにより、7-ベンジルオキシ-1-(3, 5-

ジメトキシベンジルオキシ)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)イソキノリン44mgを得る。

m. p. : 165-168°C

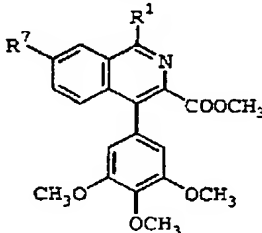
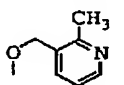
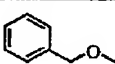

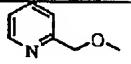

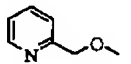
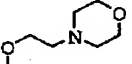
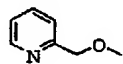
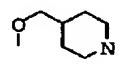
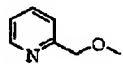
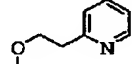
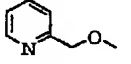
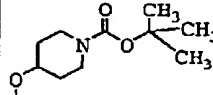
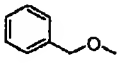
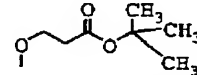
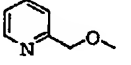
実施例24~31

対応原料化合物を実施例23、または実施例23及び実施例2(2)と同様に処理することにより、下記第4表記載の化合物を得る。

【0182】

【表4】

第4表

			
実施例番号	R ¹	R ⁷	物理恒数等
24*			m. p. 147-150 °C (分解)
25*			m. p. 188-190 °C (分解)
26**			粉末
27**			粉末
28**			m. p. 232-234 °C (分解)
29**			m. p. 148-150 °C (分解)
30			未精製
31			m. p. 122-130 °C (分解)

*: 1 塩酸塩 **: 2 塩酸塩

【0183】実施例32

(1) 7-ベンジルオキシ-1-クロロ-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)イソキノリン 150 mg 及び 2-(ジメチルアミノ)エタノール 29.8 mg をジメチルホルムアミド 6 ml に溶解し、水素化ナトリウム 12.8 mg を加え、室温で3時間攪拌する。さらに反応液に 2-(ジメチルアミノ)エタノール 59.6 mg 及び水素化ナトリウム 25.6 mg を加え、室温で3時間攪拌後、トリエチルアミン塩酸塩 334 mg、メタノール 3 ml 及びトリメチルシリルジエタノール (2 M ヘキサン溶液) 2.04 ml を加え、室温で1時間攪拌する。反応液に酢酸エチル及び水を加えて抽出し、抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣を NH-シリカゲルクロマトグラフィー (溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) で精製することにより、7-ベンジルオキシ-1-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-3-メトキシカルボニル-4-

(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)イソキノリンを得る。

【0184】(2) 上記(1)で得られた化合物のクロロホルム 2 ml 溶液に 4 M 塩化水素-酢酸エチル溶液 228 µl を加え、室温で5時間攪拌する。反応液を濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加え、ろ取することにより、7-ベンジルオキシ-1-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)イソキノリン・塩酸塩 41.7 mg を得る。

【0185】m. p. : 221-224 °C (分解)

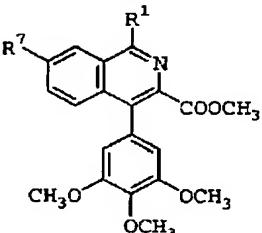

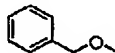
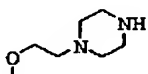
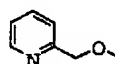
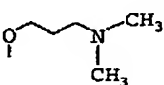
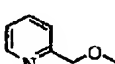
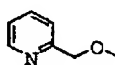

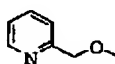
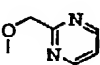
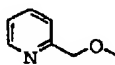
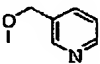
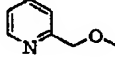
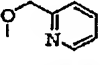
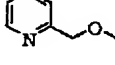
実施例33~46

対応原料化合物を実施例32(1)、または実施例32(1)及び(2)と同様に処理することにより、下記5表及び第6表記載の化合物を得る。

【0186】

【表5】

第5表

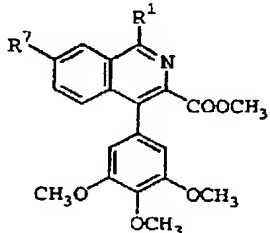
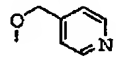
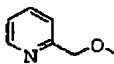
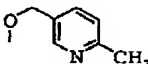
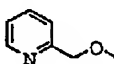
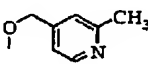
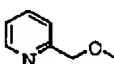
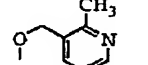
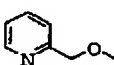
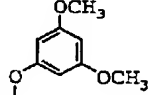
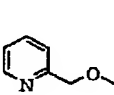
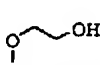
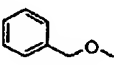
			
実施例番号	R ¹	R ⁷	物理恒数等
33			m. p. 155-157 °C
34*			m. p. 171-175 °C (分解)
35*			m. p. 186-189 °C (分解)
36*	-OCH ₃		m. p. 186-188 °C (分解)
37*			m. p. 158-161 °C (分解)
38*			粉末
39**			m. p. 153-155 °C (分解)
40**			m. p. 152-154 °C (分解)

*: 1 塩酸塩 **: 2 塩酸塩

【0187】

【表6】

第6表

			
実施例番号	R ¹	R ⁷	物理恒数等
41**			m.p. 171-173 °C (分解)
42**			m.p. 187-190 °C (分解)
43**			m.p. 153-156 °C (分解)
44**			m.p. 191-198 °C (分解)
45*			m.p. 184-190 °C (分解)
46			m.p. 172-173 °C

*: 1塩酸塩 ** : 2塩酸塩

【0188】実施例47

α -トルエンチオール120 μ lをジメチルホルムアミド5mlに溶解し、水素化ナトリウム40mgを加え、室温で30分間攪拌する。反応液に、7-ベンジルオキシ-1-クロロ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)イソキノリン250mgのジメチルホルムアミド5ml溶液を加え、室温で1時間攪拌する。反応液に、水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製することにより、7-ベンジルオキシ-1-ベンジルチオ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)イソキノリン233mgを得る。

【0189】m. p. : 143-145°C

実施例48

チオフェノールと7-ベンジルオキシ-1-クロロ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)イソキノリンとを実施例47と同様に処理することにより、7-ベンジルオキシ-3-メトキシカルボニル-1-フェニルチオ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)イソキノリンを得る。

【0190】m. p. : 134-136°C

実施例49

(1) 1-クロロ-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピリジルメトキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)イソキノリン150mgと3,5-ジメトキシアニリン348mgを130°Cで2時間攪拌する。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルを加えて、洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製することにより、1-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピリジルメトキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)イソキノリン111mgを得る。

【0191】m. p. : 164-166°C

(2) 上記(1)で得られた化合物100mgの塩化メチレン1.5ml溶液に、氷冷下、4M塩化水素-酢酸エチル溶液120 μ lを加える。析出した結晶を酢酸エチルで洗浄することにより、1-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピリジルメトキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)イソキノリン・2塩酸塩100mgを得る。

【0192】m. p. : 172-176°C

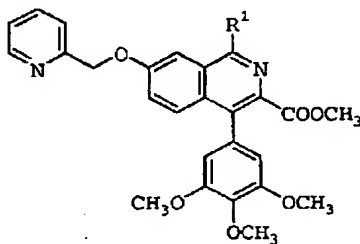
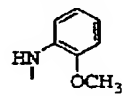
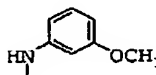
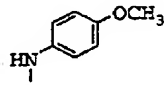
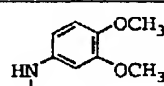
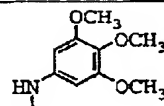
実施例50~57

対応原料化合物を実施例49(1)、または実施例49
(1)及び(2)と同様に処理することにより、下記第
7表及び第8表記載の化合物を得る。

【0193】

【表7】

第7表

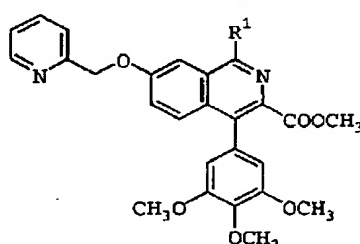
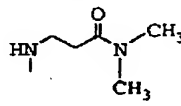
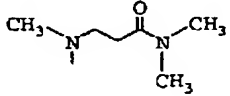
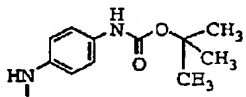
		
実施例番号	R ¹	物理恒数等
50**		粉末
51**		粉末
52		m.p. 178-180 °C
53**		m.p. 170-174 °C
54**		粉末

** : 2 塩酸塩

【0194】

【表8】

第8表

		
実施例番号	R ¹	物理恒数等
55		m. p. 204-206 °C
56**		m. p. 145-149 °C (分解)
57**		粉末

** : 2 塩酸塩

【0195】実施例58

(1) 7-ベンジルオキシ-1-クロロ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)イソキノリン 1 g のジメチルホルムアミド 10 ml 溶液に、ジエチル-3-ピリジルボラン 343 mg、酢酸パラジウム 45 mg、トリ-ortho-トルイルホスフィン 122 mg 及び 3 M 炭酸ナトリウム水溶液 1 ml を加え、アルゴン雰囲気下、90 °C で 1 時間撹拌する。反応液を室温まで冷却し、不溶物をろ去後、ろ液に酢酸エチル及び水を加え抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒; クロロホルム: ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 5 : 2 から クロロホルム: アセトン = 10 : 1) で精製することにより、粉末状の (a) 7-ベンジルオキシ-1-エチル-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)イソキノリン 86 mg 及び粉末状の (b) 7-ベンジルオキシ-3-メトキシカル

ボニル-1-(3-ピリジル)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)イソキノリン 959 mg を得る。

【0196】(2) 上記(1)で得られた化合物(b) 70 mg のクロロホルム 1 ml 溶液に、4 M 塩化水素-ジオキサン溶液 32.6 µl を加え、室温で 5 分間撹拌する。反応液を濃縮し、残渣にアセトンを加え、ろ取することにより、7-ベンジルオキシ-3-メトキシカルボニル-1-(3-ピリジル)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)イソキノリン・塩酸塩 56 mg を得る。

【0197】m. p. : 188-192 °C (分解)

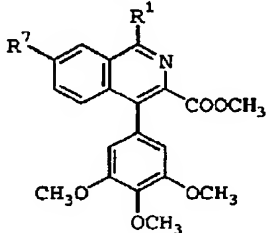
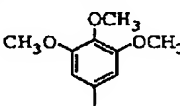
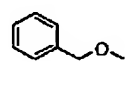

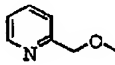

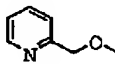

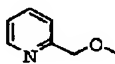

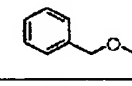

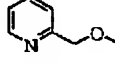

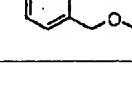
実施例59~67

対応原料化合物を実施例58(1)、または実施例58(1)及び(2)と同様に処理することにより、下記第9表及び第10表記載の化合物を得る。

【0198】

【表9】

第9表

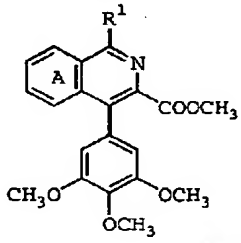

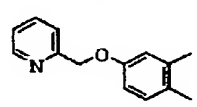

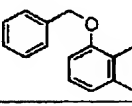
			
実施例番号	R ¹	R ⁷	物理恒数等
59			m.p. 189-191 °C
60**			m.p. 151-159 °C (分解)
61**			m.p. 120-125 °C (分解)
62**			m.p. 176-183 °C (分解)
63			m.p. 182-184 °C
64			m.p. 185-186 °C
65			m.p. 208-209 °C

** : 2 塩酸塩

【0199】

【表10】

第10表

			
実施例番号	R ¹	環A	物理恒数等
66*			m.p. 159-161 °C
67			m.p. 175-176 °C

* : 1 塩酸塩

【0200】 実施例68
7-ベンジルオキシ-1-クロロ-3-メトキシカルボ

ニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)イソ
キノリン20gのジメチルホルムアミド200ml溶液

に、トルエンスルホン酸ナトリウム15.5g及びシアニ化カリウム17gを加え、140℃で9時間撹拌する。反応液を室温まで冷却後、ヨードメタン22ml及び炭酸カリウム9gを加え、終夜撹拌する。反応液から溶媒を留去後、水、酢酸エチル及びヘキサンを加え抽出し、抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒；クロロホルム：酢酸エチル＝50：1）で精製することにより、7-ベンジルオキシ-1-シアノ-3-メトキシカルボニル-4-（3, 4, 5-トリメトキシフェニル）イソキノリン17.8gを得る。

【0201】m. p. : 186-187℃

実施例69

1-クロロ-3-メトキシカルボニル-7-（2-ピリジルメトキシ）-4-（3, 4, 5-トリメトキシフェニル）イソキノリンとシアニ化カリウムとを実施例68と同様に処理することにより、1-シアノ-3-メトキシカルボニル-7-（2-ピリジルメトキシ）-4-（3, 4, 5-トリメトキシフェニル）イソキノリンを得る。

【0202】m. p. : 214-215℃

実施例70

（1）実施例4で得られた化合物250mg、1-アミノ-4-メチルピペラジン147μl、酢酸パラジウム30mg、炭酸セシウム627mg及び1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン69mgをトルエン2.5mlに溶解し、100℃で2時間撹拌する。反応液をろ過し、不溶物を除去後、溶媒を留去し、残渣をNH-シリカゲルクロマトグラフィー（溶媒；クロロホルム）で精製することにより、7-ベンジルオキシ-3-メトキシカルボニル-1-（4-メチルピペラジン-1-イルアミノ）-4-（3, 4, 5-トリメトキシフェニル）イソキノリン120mgを得る。

【0203】（2）上記（1）で得られた化合物120mgの酢酸エチル2ml溶液に、4M塩化水素-酢酸エチル溶液52μlを加え、室温で5分間撹拌する。反応液を濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加え、ろ取することにより、7-ベンジルオキシ-3-メトキシカルボニル-1-（4-メチルピペラジン-1-イルアミノ）-4-（3, 4, 5-トリメトキシフェニル）イソキノリン・塩酸塩95mgを得る。

【0204】m. p. : 160-162℃（分解）

実施例71

1-ヨード-3-メトキシカルボニル-7-（2-ピリジルメトキシ）-4-（3, 4, 5-トリメトキシフェニル）イソキノリンとモルホリノアミンとを実施例70

（1）及び（2）と同様に処理することにより、3-メトキシカルボニル-1-モルホリノアミノ-7-（2-ピリジルメトキシ）-4-（3, 4, 5-トリメトキシフェニル）イソキノリンを得る。

【0205】m. p. : 234-237℃（分解）

実施例72

（1）実施例5で得られた化合物178mg、2-ヒドロキシピリジン57mg、炭酸カリウム84mg、ヨウ化銅116mgをジメチルホルムアミド4mlに溶解し、120℃で1時間撹拌する。反応液に飽和アンモニア水溶液および酢酸エチルを加え抽出し、抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒；クロロホルム：アセトン＝50：1）で精製することにより、3-メトキシカルボニル-1-（2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル）-7-（2-ピリジルメトキシ）-4-（3, 4, 5-トリメトキシフェニル）イソキノリン178mgを得る。

【0206】（2）上記（1）で得られた化合物178mgを実施例70（2）と同様に処理することにより、3-メトキシカルボニル-1-（2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル）-7-（2-ピリジルメトキシ）-4-（3, 4, 5-トリメトキシフェニル）イソキノリン・2塩酸塩116mgを得る。

【0207】m. p. : 190-194℃（分解）

実施例73

7-ベンジルオキシ-1-クロロ-3-メトキシカルボニル-4-（3, 4, 5-トリメトキシフェニル）イソキノリン50mgのイソプロパノール5ml溶液に、4-ヒドロキシピペリジン100mgを加え、2時間加熱還流する。反応液から溶媒を留去後、水及びクロロホルムを加え抽出し、抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をNH-シリカゲルクロマトグラフィー（溶媒；ヘキサン：クロロホルム＝1：1）で精製することにより、無色油状の7-ベンジルオキシ-1-（4-ヒドロキシピペリジン-1-イル）-3-メトキシカルボニル-4-（3, 4, 5-トリメトキシフェニル）イソキノリン35mgを得る。

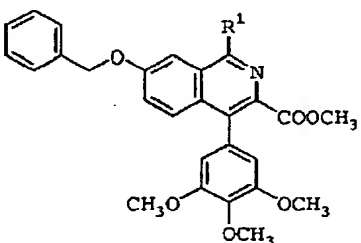
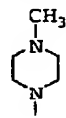





【0208】実施例74～92

7-ベンジルオキシ-1-クロロ-3-メトキシカルボニル-4-（3, 4, 5-トリメトキシフェニル）イソキノリンと対応原料化合物とを実施例73と同様に処理することにより、下記第11～13表記載の化合物を得る。

【0209】

【表11】

第 11 表

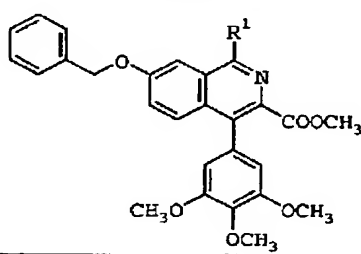
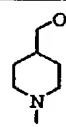

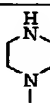
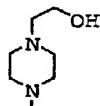
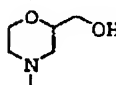
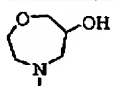
		
実施例番号	R ¹	物理恒数等
74**		粉末
75**		粉末
76		m. p. 185-186 °C
77		m. p. 127-128 °C
78		m. p. 163 °C
79		m. p. 144-150 °C

** : 2 塩酸塩

【 0210 】

【 表 12 】

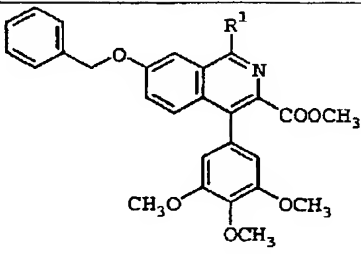

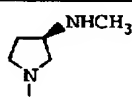

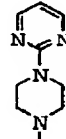

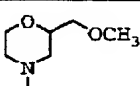
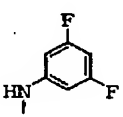
第12表

		
実施例番号	R ¹	物理恒数等
80		m.p. 143-145 °C
81		m.p. 112-125 °C
82		m.p. 146-149 °C
83		m.p. 78-90 °C
84		m.p. 67-70 °C
85		m.p. 81-84 °C

【0211】

【表13】

第 13 表

		
実施例番号	R ¹	物理恒数等
86		m.p. 148-150 °C
87		アモルファス
88		m.p. 158-160 °C
89		m.p. 108-111 °C
90		m.p. 199-200 °C
91		m.p. 75-79 °C
92		m.p. 185-186 °C

【0212】実施例93

7-ベンジルオキシ-1-クロロ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)イソキノリン100mg、2-アミノエチルメチルエーテル2ml及び酸化銅(I)50mgを3時間加熱還流する。反応液を水にあげ、酢酸エチルを加え抽出し、抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒; クロロホルム: 酢酸エチル=19:1)で精製することにより、無色油状の7-ベンジルオキシ-3-メトキシカルボニル-1-(2-メ

トキシエチルアミノ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)イソキノリン50mgを得る。

【0213】m.p.: 200-202°C (分解)

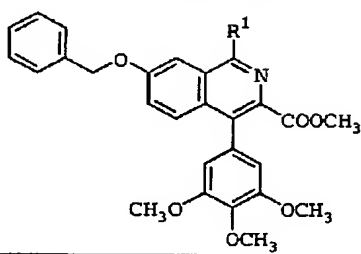

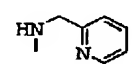
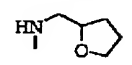
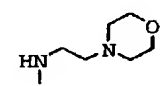
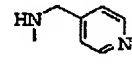
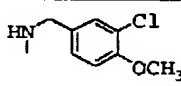
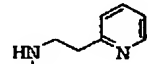
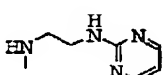
実施例94~101

7-ベンジルオキシ-1-クロロ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)イソキノリンと対応原料化合物とを実施例93と同様に処理することにより、下記第14表記載の化合物を得る。

【0214】

【表14】

第14表

		
実施例番号	R ¹	物理恒数等
94*		m.p. 191-193 °C (分解)
95		m.p. 139-141 °C
96*		m.p. 194-197 °C (分解)
97**		粉末
98**		m.p. 160-162 °C (分解)
99*		m.p. 150-155 °C (分解)
100**		m.p. 136-139 °C
101		m.p. 143-146 °C

*: 1 塩酸塩 **: 2 塩酸塩

【0215】実施例102

(1) 7-ベンジルオキシ-1-クロロ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)イソキノリン300mg、tert-ブトキシカルボニルヒドラジン201mg、酢酸パラジウム27mg、炭酸セシウム594mg及び1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン65mgをトルエン3mlに溶解し、100℃で30分間撹拌する。反応液をろ過し、不溶物を除去後、溶媒を留去し、残渣をNH-シリカゲルクロマトグラフィー(溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=1:1)で精製することにより、7-ベンジルオキシ-1-(N'-tert-ブトキシカルボニルヒドラジノ)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)イソキノリン189mgを得る。

【0216】(2) 上記(1)で得られた化合物189mgの酢酸エチル2ml溶液に、4M塩化水素-酢酸エチル溶液80μlを加え、室温で5分間撹拌する。反応

液を濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加え、ろ取することにより、7-ベンジルオキシ-1-(N'-tert-ブトキシカルボニルヒドラジノ)-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)イソキノリン・塩酸塩157mgを得る。

【0217】m.p.: 190-193℃(分解)

実施例103

実施例6で得られた化合物1.6gをクロロホルム15mlに溶解し、4M塩化水素-ジオキサン溶液10mlを加えて、室温で4時間撹拌する。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、アルカリ性にした後、酢酸エチルを加え、水層と有機層に分ける。該有機層に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて洗浄し、当該水層を先に得られた水層と合する。該水層に、クエン酸水溶液を加えて酸性とした後、酢酸エチルを加え抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣にジエチルエーテル及びヘキサンを加え、ろ取することにより、7-ベンジルオキシ-1-(2-カルボキシエトキシ)-3-メ

トキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)イソキノリン740mgを得る。

【0218】m. p. : 133-134℃

実施例104

実施例31で得られた化合物を実施例103と同様に処理することにより、粉末状の1-(2-カルボキシエトキシ)-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピリジリメトキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)イソキノリンを得る。

【0219】実施例105

実施例103で得られた化合物100mgのジメチルホルムアミド1ml溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物31mg及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩38mgを加え、15分間撹拌する。モルホリン17μlを

加え、30分間撹拌した後、酢酸エチル及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣にジイソプロピルエーテル及びヘキサンを加え、ろ取することにより、7-ベンジルオキシ-1-[(2-(4-モルホリノ)カルボニル)エトキシ]-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)イソキノリン85mgを得る。

【0220】m. p. : 179-181℃

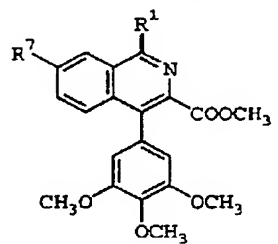
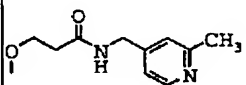
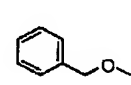
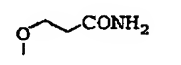
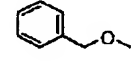
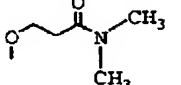
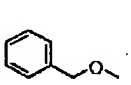
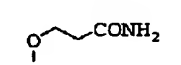
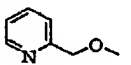
実施例106~109

対応原料化合物を実施例105と同様に処理することにより、下記第15表記載の化合物を得る。

【0221】

【表15】

第15表

			
実施例番号	R ¹	R ²	物理恒数等
106			m. p. 147-149 °C
107			m. p. 184-185 °C
108			m. p. 153-154 °C
109*			粉末

*: 1 塩酸塩

【0222】実施例110

実施例58(1)で得られた化合物(b)889mgのテトラヒドロフラン-メタノール(1:1)混合溶液20mlに10%パラジウム-炭素60mgを加え、水素雰囲気下(1気圧)、室温で3時間撹拌する。パラジウム-炭素をろ去した後、ろ液を濃縮し、残渣にジイソプロピルエーテルを加え、ろ取することにより、7-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-1-(3-ピリジ

ル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)イソキノリン666mgを得る。

【0223】m. p. : 201-203℃

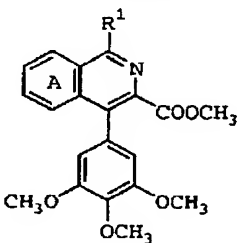
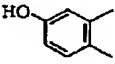
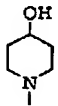
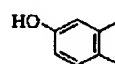
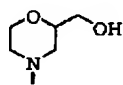
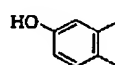
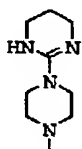


実施例111~114

対応原料化合物を実施例110と同様に処理することにより、下記第16表記載の化合物を得る。

【0224】

【表16】

第16表

			
実施例番号	環 A	R ¹	物理恒数等
111			粉末
112			粉末
113			粉末
114			m.p. 214-216 °C

【0225】実施例115

実施例110で得られた化合物150mg、ピラジンメタノール56mg及びトリフェニルホスフィン133mgをテトラヒドロフラン2mlに溶解した後、アゾジカルボン酸ジエチル80μlを加えて、室温で10分間攪拌する。反応液から溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒；クロロホルム：アセトン＝2：3）で精製することにより、3-メトキシカルボニル-7-ピラジニルメトキシ1-（3-ピリジル）-4-（3,4,5-トリメトキシフェニル）イソキノリンを得る。

【0226】（2）上記（1）で得られた化合物を塩化メチレン1mlに溶解し、4M塩化水素-ジオキサン溶

液75μlを加えて攪拌した後、溶媒を留去する。残渣にアセトンを加え、ろ取することにより、3-メトキシカルボニル-7-ピラジニルメトキシ1-（3-ピリジル）-4-（3,4,5-トリメトキシフェニル）イソキノリン・塩酸塩88mgを得る。

【0227】m. p. : 179-188°C（分解）

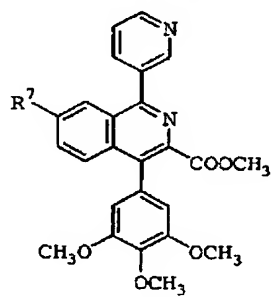
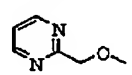
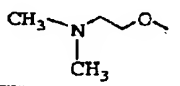
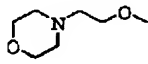
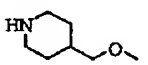
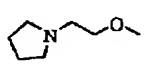
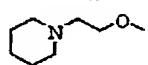
実施例116～129

対応原料化合物を実施例115（1）および（2）と同様に処理することにより、下記第17表及び第18表記載の化合物を得る。

【0228】

【表17】

第17表

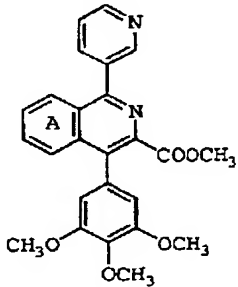
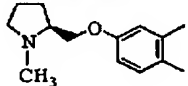
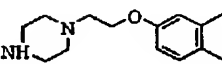
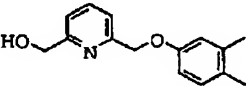
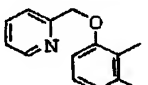

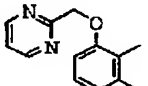
		
実施例番号	R ⁷	物理恒数等
116 [*]		m.p. 175-178 °C (分解)
117 [*]	CH ₃ OCH ₂ -	粉末
118 [*]	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	粉末
119 ^{**}		m.p. 165-169 °C (分解)
120 ^{**}		m.p. 148-155 °C (分解)
121 ^{**}		m.p. 175-178 °C (分解)
122 ^{**}		m.p. 162-167 °C (分解)
123 ^{**}		粉末

*: 1 塩酸塩 **: 2 塩酸塩

【0229】

【表18】

第18表

		
実施例番号	環 A	物理恒数等
124**		粉末
125***		m. p. 216-219 °C (分解)
126**		粉末
127**		m. p. 222-224 °C (分解)
128*		m. p. 123-128 °C (分解)
129		m. p. 220-221 °C

*: 1 塩酸塩 **: 2 塩酸塩 ***: 3 塩酸塩

【0230】実施例130

(1) 実施例111で得られた化合物132mgのジメチルホルムアミド溶液10mlに、炭酸カリウム110mg及び2-ピコリルクロリド・塩酸塩66mgを加えて、60℃で3時間撹拌する。反応液に水及び酢酸エチルを加え抽出し、抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をNH-シリカゲルクロマトグラフィー（溶媒：クロロホルム）で精製することにより、1-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピリジルメトキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)イソキノリンを得る。

【0231】(2) 上記(1)で得られた化合物をメタノール5mlに溶解し、10%塩化水素-メタノール溶

液1mlを加えて撹拌した後、溶媒を留去する。残渣にジエチルエーテルを加えてろ取することにより、1-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピリジルメトキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)イソキノリン・2塩酸塩73mgを得る。

【0232】実施例131~132

対応原料化合物を実施例130(1)、または実施例130(1)及び(2)と同様に処理することにより、下記第19表記載の化合物を得る。

【0233】

【表19】

第19表

実施例番号	R ¹	物理恒数等
131**		m. p. 175-180 °C
132		m. p. 208-210 °C

** : 2 塩酸塩

【0234】実施例133

(1) 実施例68で得られた化合物18gのテトラヒドロフラン-メタノール(1:1)混合溶液300mlに、10%パラジウム-炭素18gを加え、水素雰囲気下(3.5気圧)、室温で1時間攪拌した後、4M塩化水素-ジオキサン16.2mlを加え、室温で7時間攪拌する。パラジウム-炭素をろ去した後、ろ液を濃縮することにより、1-アミノメチル-7-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)イソキノリンを得る。

【0235】(2) 上記(1)で得られた化合物の塩化メチレン-ジメチルホルムアミド(5:1)混合溶液240mlに、トリエチルアミン15.7ml及びジ-tert-ブチル-ジカルボナート10.6gを氷冷下加えて、室温で終夜攪拌する。反応液から溶媒を留去した後、残渣に10%クエン酸水溶液及び酢酸エチルを加え抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒; クロロホルム: 酢酸エチル=8:1)で精製することにより、油状の1-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-7-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)イソキノリンを得る。

【0236】(3) 上記(2)で得られた化合物を実施例133(1)と同様に処理することにより、1-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピリジルメトキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)イソキノリン9.0gを得る。

【0237】m. p. : 176-177°C

実施例134

実施例133(3)で得られた化合物8.7gのジオキサン溶液100mlに、氷冷下、4M塩化水素-ジオキサン200mlを加え、10分間攪拌し、次いで室温で1時間攪拌する。反応液にジエチルエーテル600mlを加え、析出した結晶をろ取することにより、1-アミノメチル-3-メトキシカルボニル-7-(2-ピリジルメトキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)イソキノリン・3塩酸塩8.0gを得る。

【0238】m. p. : 222-224°C (分解)

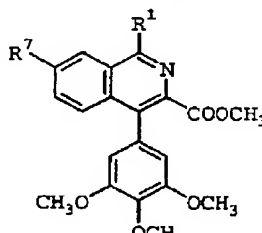
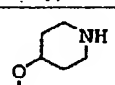
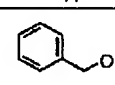
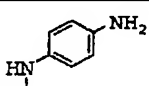
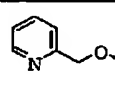
実施例135~136

対応原料化合物を実施例134と同様に処理することにより、下記第20表記載の化合物を得る。

【0239】

【表20】

第20表

			
実施例番号	R ¹	R ⁷	物理恒数等
135 [*]			m.p. 188-194 °C (分解)
136 ^{***}			粉末

* : 1 塩酸塩 *** : 3 塩酸塩

【0240】実施例137

(1) 実施例134で得られた化合物500mgのジメチルホルムアミド溶液10mlに、3-ピリジルカルボン酸154mg、ジイソプロピルエチルアミン582μl及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩240mgを加え、室温で3時間攪拌する。析出した結晶をろ取し、該結晶をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒;クロロホルム:メタノール=10:1)で精製することにより、3-メトキシカルボニル-1-(3-ピリジルカルボニルアミノメチル)-7-(2-ピリジルメトキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)イソキノリン345mgを得る。

【0241】m. p. : 233-234°C

(2) 上記(1)で得られた化合物86mgを実施例115(2)と同様に処理することにより、3-メトキシカルボニル-1-(3-ピリジルカルボニルアミノメチル)-7-(2-ピリジルメトキシ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)イソキノリン・3塩酸塩92mgを得る。

【0242】m. p. : 155-158°C(分解)

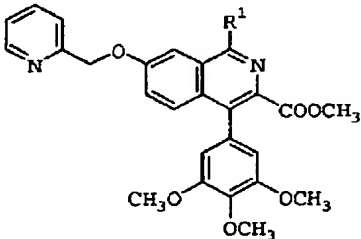
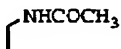
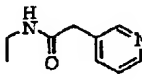
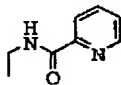
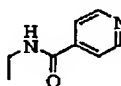
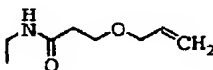
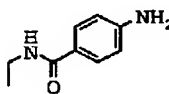
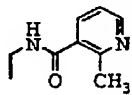
実施例138~149

対応原料化合物を実施例137(1)、または実施例137(1)及び(2)と同様に処理することにより、下記第21表及び第22表記載の化合物を得る。

【0243】

【表21】

第21表

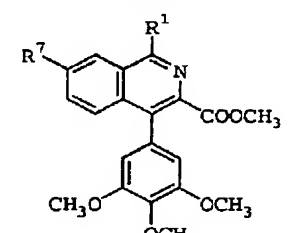
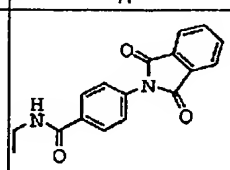
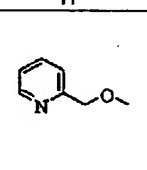
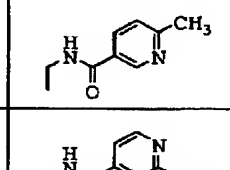
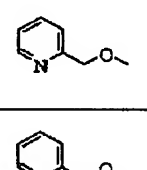
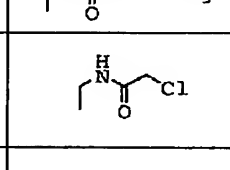
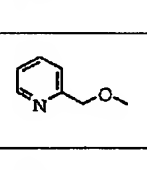
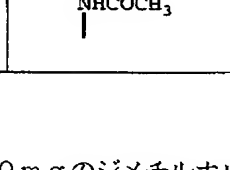
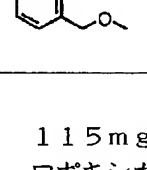
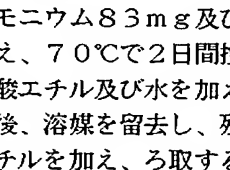
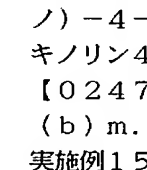
		
実施例番号	R ¹	物理恒数等
138		m. p. 152-154 °C
139***		粉末
140		m. p. 215-216 °C
141		m. p. 204-205 °C
142		m. p. 131-132 °C
143		m. p. 265-266 °C (分解)
144		m. p. 222-224 °C

*** : 3塩酸塩

【0244】

【表22】

第22表

			
実施例番号	R ¹	R ⁷	物理恒数等
145			m.p. 259-260 °C
146			m.p. 201-202 °C
147			m.p. 169-170 °C
148			m.p. 164-166 °C
149			m.p. 177-179 °C

【0245】実施例150

実施例68で得られた化合物150mgのジメチルホルムアミド3ml溶液に、塩化アンモニウム83mg及びアジ化ナトリウム101mgを加え、70℃で2日間攪拌する。室温まで冷却した後、酢酸エチル及び水を加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣にジエチルエーテル及び酢酸エチルを加え、ろ取することにより、7-ベンジルオキシ-3-メトキシカルボニル-1-(5-テトラゾリル)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)イソキノリン105mgを得る。

【0246】m.p. : 230-237℃ (分解)

実施例151

実施例1で得られた化合物200mg、3-メトキシプロピルアミン200mg及び炭酸カリウム60mgのイソプロピルアルコール溶液2mlを20時間、加熱還流する。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルを加え抽出し、抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒: 酢酸エチル: ヘキサン=1:4)で精製することにより、(a) 7-ベンジルオキシ-1-クロロ-3-イソプロポキシカルボニル-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)イソキノリン

115mg及び(b) 7-ベンジルオキシ-3-イソプロポキシカルボニル-1-(3-メトキシプロピルアミノ)-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)イソキノリン46mgを得る。

【0247】(a) m.p. : 159-161℃

(b) m.p. : 145-147℃

実施例152

(1) 実施例1で得られた化合物116mg及び水酸化カリウム52mgの水-メタノール混合溶液(1:9)10mlを3時間、加熱還流する。反応液に水を加え、塩酸で反応液をpH2~3に調整した後、酢酸エチルを加え抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去することにより、7-ベンジルオキシ-1-クロロ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)イソキノリン-3-カルボン酸102mgを得る。

【0248】m.p. : 153-155℃

(2) 上記(1)で得られた化合物70mg、2-アミノエタノール1ml及び炭酸カリウム30mgの2-メトキシエタノール1ml溶液を130℃で20時間攪拌する。反応液を水に注ぎ、クエン酸水溶液で中和した後、酢酸エチルを加え抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去することにより、7-ベンジルオキシ-

1-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)イソキノリン-3-カルボン酸を得る。

【0249】(3)上記(2)で得られた化合物のメタノール-濃硫酸混合溶液(10:1)33mlを20時間、加熱還流する。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルを加え抽出し、抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒;クロロホルム:メタノール=20:1)で精製することにより、7-ベンジルオキシ-1-(2-ヒドロキシエチル

アミノ)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)イソキノリン19.3mgを得る。

【0250】m. p. : 143-146℃

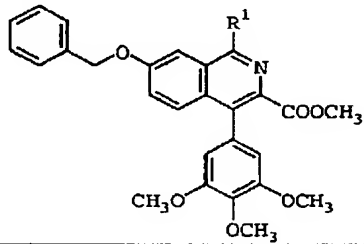
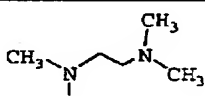
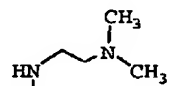
実施例153~154

実施例152(1)で得られた化合物と対応原料化合物とを実施例152(2)及び(3)と同様に処理することにより、下記第23表記載の化合物を得る。

【0251】

【表23】

第23表

		
実施例番号	R ¹	物理恒数等
153		m. p. 143-147 °C (分解)
154		粉末

【0252】実施例155

実施例1で得られた化合物200mg、2-(メチルアミノ)エタノール200mg及び炭酸カリウム69mgのイソプロピルアルコール溶液2mlを18時間、加熱還流する。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルを加え抽出し、抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒;クロロホルム:メタノール=50:1)で精製することにより、粉末状の(a)7-ベンジルオキシ-1-クロロ-3-[N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルカルバモイル]-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)イソキノリン96.9mg及び粉末状の(b)7-ベンジルオキシ-3-[N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルカルバモイル]-1-[N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ]-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)イソキノリン76.3mgを得る。

【0253】実施例156

実施例1で得られた化合物200mg、ジエタノールアミン270mg及び炭酸カリウム60mgのイソプロピルアルコール溶液2mlを18時間、加熱還流する。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルを加え抽出し、抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。

残渣をNH-シリカゲルクロマトグラフィー(溶媒;クロロホルム:メタノール=50:1)で精製することにより、粉末状の7-ベンジルオキシ-1-[N, N-ジ(2-ヒドロキシエチル)アミン]-3-[N, N-ジ(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル]-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)イソキノリン90.2mgを得る。

【0254】実施例157

実施例1で得られた化合物65mgとアミノメチルシクロヘキサン1mlとを実施例162と同様に処理することにより、7-ベンジルオキシ-1-(シクロヘキシルメチルアミン)-3-(シクロヘキシルメチルカルバモイル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)イソキノリン22mgを得る。

【0255】m. p. : 222-223℃

実施例158

(1)実施例2で得られた化合物250mg及び4-アミノメチル-2-メチルピリジン309mgを135℃で、6時間攪拌する。反応液に酢酸エチル及び水を加え抽出し、抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒;クロロホルム:メタノール=9:1)で精製することにより、アモルファス状の(a)3-メトキシカルボニル-1-

〔(2-メチルピリジン-4-イル)メチルアミノ〕-7-(2-ピリジルメトキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)イソキノリン62mg及び(b) 1-〔(2-メチルピリジン-4-イル)メチルアミノ〕-3-〔(2-メチルピリジン-4-イル)メチルカルバモイル〕-7-(2-ピリジルメトキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)イソキノリン70mgを得る。

【0256】(b) m. p. : 185-186℃

(2) 上記(1)で得られた化合物(a) 53mgのクロロホルム1ml溶液に、氷冷下、4M塩化水素-酢酸エチル0.1mlを加え、5分間攪拌する。反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、ろ取することにより3-メトキシカルボニル-1-〔(2-メチルピリジン-4-イル)メチルアミノ〕-7-(2-ピリジルメトキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)イソキノリン・3塩酸塩48mgを得る。

【0257】m. p. : 200-203℃ (分解)

実施例159

実施例1で得られた化合物130mg及びイソニベコト酸エチル2mlを130-140℃で6時間攪拌する。反応液を水に注ぎ、10%クエン酸水溶液を加えた後、酢酸エチルを加え抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒; クロロホルム: 酢酸エチル=2:1)で精製することにより、(a) 7-ベンジルオキシ-1-(4-エトキシカルボニルピペリジノ)-3-メトキシカルボニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)イソキノリン36.6mg及び(b) 7-ベンジルオキシ-1-(4-エトキシカルボニルピペリジノ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)イソキノリン-3-カルボン酸30mgを得る。

【0258】(a) m. p. : 151-152℃

(b) m. p. : 200-202℃

実施例160

(1) 実施例110で得られた化合物500mgのクロロホルム7ml溶液に、3-クロロ安息香酸290mgを加え、室温で3時間攪拌する。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒; クロロホルム: メタノール=10:1)で精製することにより、7-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-1-(N-オキソ-3-ピリジル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)イソキノリンを得る。

【0259】(2) 上記(1)で得られた化合物、2-ピコリルクロライド・塩酸塩276mg及び炭酸カリウム463mgのジメチルホルムアミド10ml溶液を50℃で3時間攪拌する。反応液に水及び酢酸エチルを加えて抽出し、抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒; クロロホルム: メタノール=20:1)で精製することにより、

3-メトキシカルボニル-1-(N-オキソ-3-ピリジル)-7-(2-ピリジルメトキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)イソキノリンを得る。

【0260】(3) 上記(2)で得られた化合物のクロロホルム3ml溶液に、4M塩化水素-酢酸エチル溶液0.5mlを加え、室温で1分間攪拌する。反応液を濃縮し、残渣にアセトンを加え、ろ取することにより3-メトキシカルボニル-1-(N-オキソ-3-ピリジル)-7-(2-ピリジルメトキシ)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)イソキノリン・塩酸塩136mgを得る。

【0261】m. p. : 194-199℃ (分解)

実施例161

実施例110で得られた化合物362mgとN-オキソ-2-ピコリルクロライド140mgとを、実施例160(2)及び(3)と同様に処理することにより、3-メトキシカルボニル-7-(N-オキソ-2-ピリジルメトキシ)-1-(3-ピリジル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)イソキノリン・塩酸塩323mgを得る。

【0262】m. p. : 216-221℃ (分解)

実施例162

(1) 実施例110で得られた化合物394mg及びピリジン214μlの塩化メチレン5ml溶液に、5℃以下でトリフルオロメタンスルホン酸無水物178μlを加え、0℃で30分間攪拌する。反応液に塩化メチレン及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去することにより、3-メトキシカルボニル-1-(3-ピリジル)-7-トリフルオロメタンスルホン酸オキシ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)イソキノリンを得る。

【0263】(2) 上記(1)で得られた化合物、2-ピリジルエチレン186mg、酢酸パラジウム40mg、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン195mg及びトリエチルアミン245μlのジメチルホルムアミド5ml溶液を、窒素ガス雰囲気下、100℃で一夜攪拌する。反応液に酢酸エチル及び水を加え、セライトろ過した後、ろ液を抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒; クロロホルム: アセトン=2:1)で精製し、ジエチルエーテルで結晶化することにより、粉末状の3-メトキシカルボニル-1-(3-ピリジル)-7-〔2-(2-ピリジル)エチレン〕-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)イソキノリン及び3-メトキシカルボニル-1-(3-ピリジル)-7-〔1-(2-ピリジル)エチレン〕-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)イソキノリンの混合物168mgを得る。

【0264】(3) 上記(2)で得られた混合化合物100mgのテトラヒドロフラン-メタノール混合溶液

(1:1) 14 ml に 10% パラジウム-炭素 30 mg を加え、水素雰囲気下 (1 気圧)、室温で一晩攪拌する。反応液からパラジウム-炭素をろ去した後、ろ液を濃縮し、残渣を NH-シリカゲルクロマトグラフィー (溶媒; 酢酸エチル:ヘキサン=5:3) で精製することにより、(a) 3-メトキシカルボニル-1-(3-ピリジル)-7-[1-(2-ピリジル)エチル]-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)イソキノリン及び (b) 3-メトキシカルボニル-1-(3-ピリジル)-7-[2-(2-ピリジル)エチル]-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)イソキノリンを得る。

【0265】(4) 上記 (3) で得られた化合物 (a) 及び (b) をそれぞれ、実施例 58 (2) と同様に処理することにより、(a) 3-メトキシカルボニル-1-

(3-ピリジル)-7-[1-(2-ピリジル)エチル]-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)イソキノリン・2塩酸塩 40 mg 及び (b) 3-メトキシカルボニル-1-(3-ピリジル)-7-[2-(2-ピリジル)エチル]-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)イソキノリン・2塩酸塩 33 mg を得る。

【0266】(a) m. p. : 228-232°C (分解)

(b) m. p. : 207-210°C (分解)

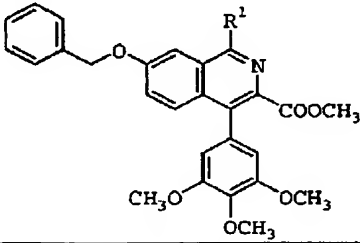
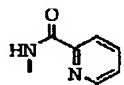
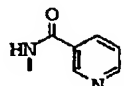
実施例 163~164

対応原料化合物を実施例 137 (1) と同様に処理することにより、下記第 24 表記載の化合物を得る。

【0267】

【表 24】

第 24 表

		
実施例番号	R ¹	物理恒数等
163		m. p. 183-185 °C
164		m. p. 220-221 °C

【0268】参考例 1

2-クロロピリジン 5 g とエチレンジアミン 26.2 g の 2-プロパノール溶液 100 を室温で 8 時間攪拌する。反応液から溶媒を留去した後、残渣に水及びクロロホルムを加え抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶媒; クロロホルム:メタノール:水酸化アンモニウム=950:45:5) で精製することにより、油状の N¹-ピリミジン-2-イル-1,2-ジアミノエタン 4.41 g を得る。

【0269】参考例 2

(1) 1-ベンジルオキシカルボニル-3-ヒドロキシメチルモルホリン 135 mg のテトラヒドロフラン溶液 1 ml に、ヨウ化メチル 140 µl を 0°C で加え、次いで水素化ナトリウム 24 mg のテトラヒドロフラン溶液 3 ml を加えて 0°C で 3 時間攪拌する。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルを加え抽出し、抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフ

イー (溶媒; クロロホルム:酢酸エチル=5:1) で精製することにより、油状の 1-ベンジルオキシカルボニル-3-メトキシメチルモルホリン 129 mg を得る。

【0270】(2) 上記 (1) で得られた化合物 119 mg 及び 10% パラジウム-炭素 30 mg のメタノール懸濁液 3 ml に、水素雰囲気下 (1 気圧)、室温で 3 時間攪拌する。反応液より、パラジウム-炭素をろ取し、ろ液を濃縮することにより、油状の 3-メトキシメチルモルホリン 34 mg を得る。

【0271】参考例 3

(1) 8-ベンジルオキシ-3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)イソクマリナー-3-カルボン酸 500 mg および酢酸アンモニウム 802 mg の酢酸 5 ml 溶液を 60°C で 2 時間攪拌する。反応液に 10% クエン酸水溶液、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランを加え抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣にジエチルエーテルを加えてろ取することにより、8-ベンジルオキシ-

1, 2-ジヒドロ-1-オキソ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)イソキノリン-3-カルボン酸360mgを得る。

【0272】m. p. : 231-234℃

(2) 上記(1)で得られた化合物200mgの塩化メチレン5ml溶液に、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド112mgを加え、室温で30分間攪拌する。反応液にメタノール1mlを加え、30分間加熱還流する。反応液を室温まで冷却した後、濃縮して、残渣に飽

和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加え抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣にジエチルエーテルおよびエタノールを加えてろ取することにより、8-ベンジルオキシ-1, 2-ジヒドロ-3-メトキシカルボニル-1-オキソ-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)イソキノリン106mgを得る。

【0273】m. p. : 171-173℃

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	ターム(参考)
C 07 D 401/04		C 07 D 401/04	
401/12		401/12	
401/14		401/14	
405/12		405/12	
413/04		413/04	
// A 61 K 31/47	6 0 4	A 61 K 31/47	6 0 4
	6 0 5		6 0 5
31/495	6 0 1	31/495	6 0 1
31/505	6 0 1	31/505	6 0 1
31/535	6 0 6	31/535	6 0 6
31/55	6 0 4	31/55	6 0 4
(72)発明者 吉川 公平		F ターム(参考) 4C034 AN01	
埼玉県川口市北原台2丁目22番地4号		4C063 AA01 AA03 BB01 BB02 BB08	
		BB09 CC15 CC25 CC29 CC34	
		CC54 CC57 CC73 DD03 DD12	
		DD15 EE01	
		4C086 AA03 BC30 GA02 GA07 GA08	
		GA09 MA04 NA14 ZA36 ZA39	
		ZA45 ZA81 ZC02	